

DIE MYOKARDDURCHBLUTUNG UND DER MYOKARDIALE
GAS- UND SUBSTRATSTOFFWECHSEL BEI PATIENTEN
MIT KORONARER HERZERKRANKUNG UNTER DEM
EINFLUß VON METRIFUDIL

HELMUT HAERTEL

1975

Aus dem deutschen Herzzentrum München

Direktor: Prof. Dr. W. Rudolph

DIE MYOKARDDURCHBLUTUNG UND DER MYOKARDIALE
GAS- UND SUBSTRATSTOFFWECHSEL BEI PATIENTEN
MIT KORONARER HERZERKRANKUNG UNTER DEM
EINFLUSS VON METRIFUDIL

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Helmut Haertel

aus Stade

München 1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med. Rudolph

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med. Buchborn

Dekan: Prof.Dr.med. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.11.1975



INHALTSVERZEICHNIS

Seite:

A. Einleitung	1
B. Methodik	3
I. Untersuchungsgut	3
II. Dosierung und Applikation	3
III. Blutgewinnung	3
IV. Untersuchungsmethoden	4
Myokarddurchblutung	4
Sauerstoff und Kohlendioxidbestimmung	7
Druck und Frequenz	8
Glukosebestimmung	8
Laktatbestimmung	9
Pyruvatbestimmung	9
Nicht veresterte Fettsäuren	10
β - Hydroxybutyratbestimmung	10
Acetacetatbestimmung	11
V. Definition und Berechnung	11
VI. Statistische Auswertung	12

C. Ergebnisse

I.	Myokarddurchblutung, Gasstoffwechsel, Druck und Frequenz	14
	Myokarddurchblutung nach intrakorporaler Pharmakonverabreichung	14
	Sauerstoff nach intrakorporaler Pharmakonverabreichung	16
	Kohlendioxid nach intrakoronarer Pharmakonverabreichung	20
	Respiratorischer Quotient nach intra- koronarer Pharmakonverabreichung	22
	Herzfrequenz und Blutdruck nach intra- koronarer Pharmakonverabreichung	23
	Sauerstoff nach intravenöser Pharmakon- infusion	25
	Kohlendioxid nach intravenöser Pharma- koninfusion	27
	Respiratorischer Quotient nach intra- venöser Pharmakoninfusion	29
	Herzfrequenz und Blutdruck nach intra- venöser Pharmakoninfusion	30
II.	Kohlenhydrate	32
	Glukose	32
	Laktat	34

Pyruvat	36
III. Nicht-Kohlenhydrate	38
Nicht veresterte Fettsäuren	38
β -Hydroxybutyrat	40
Acetacetat	42
IV. Gesamtsauerstoffextraktionsquotient	44
D. Diskussion	47
I. Myokarddurchblutung, Gasstoffwechsel, Herzfrequenz und Blutdruck	47
II. Kohlenhydrate	60
III. Nicht-Kohlenhydrate	64
IV. Gesamtsauerstoffextraktionsquotient	67
E. Zusammenfassung	69
F. Literaturverzeichnis	73

1. *...*
2. *...*
3. *...*
4. *...*
5. *...*
6. *...*
7. *...*
8. *...*
9. *...*
10. *...*
11. *...*
12. *...*
13. *...*
14. *...*
15. *...*
16. *...*
17. *...*
18. *...*
19. *...*
20. *...*
21. *...*
22. *...*
23. *...*
24. *...*
25. *...*
26. *...*
27. *...*
28. *...*
29. *...*
30. *...*
31. *...*
32. *...*
33. *...*
34. *...*
35. *...*
36. *...*
37. *...*
38. *...*
39. *...*
40. *...*
41. *...*
42. *...*
43. *...*
44. *...*
45. *...*
46. *...*
47. *...*
48. *...*
49. *...*
50. *...*
51. *...*
52. *...*
53. *...*
54. *...*
55. *...*
56. *...*
57. *...*
58. *...*
59. *...*
60. *...*
61. *...*
62. *...*
63. *...*
64. *...*
65. *...*
66. *...*
67. *...*
68. *...*
69. *...*
70. *...*
71. *...*
72. *...*
73. *...*
74. *...*
75. *...*
76. *...*
77. *...*
78. *...*
79. *...*
80. *...*
81. *...*
82. *...*
83. *...*
84. *...*
85. *...*
86. *...*
87. *...*
88. *...*
89. *...*
90. *...*
91. *...*
92. *...*
93. *...*
94. *...*
95. *...*
96. *...*
97. *...*
98. *...*
99. *...*
100. *...*

A.

E I N L E I T U N G

Die Behandlung der koronaren Herzerkrankung mit ihren klinischen Erscheinungsformen wie Angina-Pectoris und Myokardinfarkt hat zum Ziel, dass infolge der Koronarsklerose gestörte Gleichgewicht von Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf im ischämischen Myokardbezirk wieder herzustellen (99 / 111).

Die therapeutisch sicherste Möglichkeit, die Durchblutung im schlecht versorgten Myokardgebiet zu verbessern, ist die Beseitigung oder Umgehung der Stenose mit chirurgischen Mitteln (107).

Auf konservativem Weg versucht man mittels Pharmaka zum einen die Durchblutung im poststenotischen Bezirk zu steigern zum andern sollen durch periodische Durchblutungssteigerungen noch funktionstüchtige inter- und intraarterielle Anastomosen geöffnet und dadurch die Bildung eines Kollateralkreislaufes begünstigt werden (50).

Zu diesem Zweck wurde eine Reihe von Pharmaka, sog. Koronardilatoren, zu denen auch Metrifudil gehört, in die Therapie eingeführt, die eine weitgehend selektive Koronardilatation bewirken sollen (99/104/107/112).

Metrifudil ist ein N⁶-substituiertes Benzylderivat des Adenosins (25).

Ergebnisse nach Verabreichung von Metrifudil liegen im Tierversuch sowohl als auch beim Menschen vor über die arterielle und koronarvenöse Sauerstoffsättigung, sowie über die Myokarddurchblutung im normalen Koronargefäßsystem.

So fand Dietmann im Tierversuch nach intravenöser Metrifudilapplikation eine Zunahme der Myokarddurchblutung (24).

Am Menschen beobachtete man eine Zunahme des koronarvenösen Sauerstoffgehaltes bei gleichbleibendem arteriellem Sauerstoffangebot. Daraus wurde auf eine Myokarddurchblutungssteigerung geschlossen (56).

Direkte Messungen der Myokarddurchblutung mit der $^{133}\text{Xenon}$ -Auswaschmethode ergaben bei koronargesunden Patienten einen Anstieg der Myokarddurchblutung (42).

Inwieweit Metrifudil neben der durchblutungssteigernden Wirkung am Koronarkreislauf einen Einfluß auf den myokardialen Stoffwechsel ausübt, wurde bisher nur bei Patienten ohne Veränderungen am Koronargefäßsystem untersucht.

Schaumann berichtet von einem Abfall der arteriellen Konzentration an nicht veresterten Fettsäuren beim Menschen nach Infusion von Metrifudil (114). Diese Befunde konnten auch an Tieren erhoben werden (24).

Ausführlichere Untersuchungen am Menschen lassen keine wesentliche Beeinflussung des myokardialen Stoffwechsels erkennen (43).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluß von Metrifudil auf das Myokard von Patienten mit koronarer Herzerkrankung zu überprüfen. Im besonderen sollte mit Hilfe von zwei verschiedenen Meßmethoden untersucht werden, ob Metrifudil eine Zunahme der Myokarddurchblutung bewirkt und ob möglicherweise eine Verbesserung der Blutversorgung post-stenotischer Gebiete nachzuweisen ist. Um nach Möglichkeit periphere Kreislaufwirkungen auszuschließen, wurde deshalb die Durchblutung direkt nach intrakoronarer Injektion von Metrifudil gemessen. Des weiteren sollten die Untersuchungen Aufschluß geben, ob der myokardiale Sauerstoffverbrauch und die myokardiale Kohlendioxidproduktion beeinflußt werden und ob Metrifudil Veränderungen im myokardialen Stoffwechsel hervorruft.

B. M E T H O D I K

I. U N T E R S U C H U N G S G U T

Die Untersuchungen wurden während diagnostischer Herzkatheterisationen an insgesamt 21 Patienten mit koronarer Herzerkrankung durchgeführt. Um unphysiologische Einflüsse auf die Herzmuskelmechanik auszuschalten, erhielten die Patienten weder vor noch während der Untersuchung Beruhigungsmittel oder Narkotika. Lediglich der Eingriff wurde unter Lokalanästhesie durchgeführt.

Die Nahrungskarenz der Patienten betrug vor der Herzkatheterisierung mindestens zwölf Stunden, so daß eine weitgehend konstante Stoffwechsellage angenommen werden konnte.

Die koronararteriographischen Untersuchungen wurden nach der Judkins-Technik durchgeführt (53).

II. D O S I E R U N G U N D A P P L I K A T I O N

Die Verabreichung erfolgte bei einem Kollektiv von zwölf Patienten in Form einer Injektion von jeweils 0,005 mg/kg Metrifudil in die linke und rechte Koronararterie.

Die zweite Gruppe umfaßte neun Patienten. Sie erhielten 0,1 mg/kg Metrifudil innerhalb von fünf Minuten infundiert.

III. B L U T G E W I N N U N G

Bei dem Kollektiv von 12 Patienten wurde vor sowie nach intrakoronarer Verabreichung von 0,005 mg/kg Metrifudil die Myokarddurchblutung gemessen. Gleichzeitig wurden vor sowie 1 und

5 Minuten nach Injektion Blutproben aus der Arteria femoralis und dem Sinus coronarius entnommen, um die Konzentrationen von Sauerstoff und Kohlendioxid zu bestimmen. Der systolische und diastolische Druck wie auch die Herzfrequenz wurden zusätzlich registriert.

Unter den gleichen Bedingungen erfolgte die Blutentnahme bei neun Patienten vor und nach Infusion von 0,1 mg/kg Metrifudil. Die Blutproben wurden vor sowie 5, 10 und 20 Minuten nach Infusionsbeginn entnommen. Der Gehalt von Sauerstoff, Kohlendioxid, Glukose, Laktat, Pyruvat, nicht veresterten Fettsäuren, Acetacetat und β -Hydroxybutyrat wurde im arteriellen und koronarvenösen Blut festgestellt. Zusätzlich erfolgte eine Messung von Sauerstoff und Kohlendioxid 2 Minuten nach Infusionsstart. Simultan wurde der systolische Druck und die Herzfrequenz bei allen Patienten gemessen. Der diastolische Druck wurde bei fünf, der enddiastolische Druck bei vier Patienten registriert.

IV. UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Myokarddurchblutung

Die Messung der Myokarddurchblutung wurde unter Verwendung der $^{133}\text{Xenon}$ -Auswaschmethode durchgeführt (21/28/92/93).

Danach werden 200 Mikrocurie $^{133}\text{Xenon}$ in physiologischer Kochsalzlösung über einen Katheter direkt in die linke oder rechte Koronararterie schußartig injiziert.

Da die Diffusion des inerten Gases ausreichend schnell erfolgt, stellt sich zwischen Myokard (C_1) und koronarvenösem Blut (C_v) schnell ein Konzentrationsgleichgewicht ein.

$$C_1 = \lambda \cdot C_v \quad (1)$$

Nach dem FICK'schen Prinzip ergibt sich die pro Zeiteinheit vom Myokard aufgenommene Isotopenmenge:

$$\frac{dQ_i}{dt} = MD (C_a - C_v) \quad (2)$$

(1) eingesetzt in (2) ergibt:

$$\frac{dQ_i}{dt} = MD (C_a - \frac{C_i}{\lambda}) \quad (3)$$

wobei C_a die arterielle Isotopenkonzentration darstellt und den Verteilungskoeffizienten zwischen Blut und Gewebe ($\lambda = 0,72$). MD steht hier für Myokarddurchblutung. Die Isotopen werden sehr schnell durch die Lungen eliminiert, so daß nach einer einmaligen Injektion die arterielle Konzentration gleich Null gesetzt werden kann ($C_a = 0$).

$$\frac{dQ_i}{dt} = - MD \frac{C_i}{\lambda}$$

oder

$$\frac{dQ_i}{dt} = - \frac{Q_i}{\lambda \cdot V_i} \cdot MD \quad (4)$$

Die Gleichung (4) wird nach Integration über die Zeit t mit den Anfangsbedingungen ($C_{i(0)}$) zur Zeit t_0 gelöst:

$$Q_i(t) = Q_i(0) \cdot e^{-kt} \quad (5)$$

wobei die Clearancekonstante k eingeführt wurde:

$$k = \frac{MD}{\lambda \cdot V_i} \quad (6)$$

Zur Lösung der Gleichung (5) wird für t der Wert $T_{1/2}$ bestimmt, d.h. die Zeit, in der der Quotient $Q_i(t)/Q_i(0)$ auf die Hälfte seines numerischen Wertes absinkt.

Durch Logarithmierung erhält man

$$\ln 1/2 = -k \cdot T_{1/2}$$

oder

$$k = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} \quad (7)$$

Durch Einsetzen von k in die Gleichung (6) kann nach MD aufgelöst werden:

$$MD = \frac{\ln 2 \cdot V_1 \cdot \lambda}{T_{1/2}} \quad (8)$$

Da das absolute Herzgewicht nicht zu bestimmen ist, wird die Myokarddurchblutung auf 100 g Herzgewebe/min bezogen:

$$MD = \frac{\ln 2 \cdot \cdot 100}{T_{1/2} \cdot p} \quad (9)$$

dabei ist p die Dichte des Myokards ($p = 1,05$), die umgekehrt proportional dem Volumen der aufgenommenen Isotopenmenge V_1 ist.

Aus dieser Formel (9) kann durch die Messung der Radioaktivitätsabnahme im koronarvenösen Blut die Koronardurchblutung bestimmt werden:

$$MD = \frac{0,693 \cdot 0,72 \cdot 100}{1,05 \cdot T_{1/2}} \text{ (ml/100 g . min)}$$

Der Wert $T_{1/2}$ wurde bei den Untersuchungen gleichzeitig nach zwei verschiedenen Verfahren gemessen:

- a) Mit Hilfe einer extrakorporalen, auf die Herzspitze fixierten Szintillationssonde wurde die Clearancekurve der Isotopen registriert (extrakorporale Messung oder präkordiale Zählung).

- b) Nach Aufsättigung des Herzmuskels mit $^{133}\text{Xenon}$ wurde fortlaufend Blut in Mengen von 2,5 ccm über die Dauer von 3 Minuten aus dem Sinus coronarius entnommen. Die Blutproben wurden luftfrei und ohne Gasentweichung in Kuvetten eingebracht und in einer Zählkammer auf ihre Radioaktivität untersucht. Die erste Blutprobe wurde verworfen, da sie nur die im Katheter befindliche Clearanceflüssigkeit enthält. Die Radioaktivität der anderen Proben wurde in Zählkammern in Impulsen pro Minute registriert (intrakorporale Messung).

Nach Abzug des Leerwertes wurden die Daten auf halblogarithmisches Papier übertragen. Die Steigung der Geraden, die durch die eingetragenen Meßpunkte verläuft, stellt T dar und wird in obige Gleichung eingesetzt.

Sauerstoff- und Kohlendioxidbestimmung

Die Analysen auf Sauerstoff und Kohlendioxid erfolgten nach der Methode von van SLYKE und NEILL (89/129). Nach Hämolyse des Blutes werden Sauerstoff und Kohlendioxid durch Kaliumferricyanid und Milchsäure ausgetrieben. Die Gase werden in einer evakuierten Kammer freigesetzt und die entsprechenden Gasdrucke bei konstanter Temperatur manometrisch gemessen. Durch Zugabe von Natronlauge absorbiert man Kohlendioxid, während Sauerstoff durch Anthrachinon- β -sulfonat-Natriumdithionit-Lösung gebunden wird. Aus den einzelnen Druckdifferenzen erhält man die Gasdrucke für Sauerstoff und Kohlendioxid, die anschließend in Vol. % umgerechnet werden. Um durch Schaumbildung eine Verfälschung der Resultate zu verhindern, wird dem Gemisch in der Extraktionskammer eine geringe Menge Octylalkohol zugesetzt. Für die Bestimmung von Sauerstoff wird eine mittlere Fehlergrenze von 0,8%, für Kohlendioxid eine von 0,25 % angegeben.

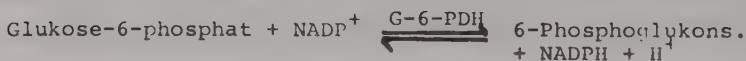
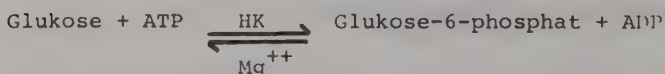
Druck und Frequenz

Mittels Rechtsherzkatheterisierung wurden durch Punktion des linken Vorhofes die Drucke im linken Ventrikel gemessen. Bei einigen Patienten wurde der systolische und diastolische Druck blutig in der Arteria femoralis registriert.

Die Herzfrequenz wurde aus dem während der Herzkatheterisierung mitgeschriebenen EKG bestimmt.

Glukosebestimmung

Unmittelbar nach der Entnahme wurde dem Blut das Eiweiß entzogen und dann die Glukose bestimmt. Die Reaktionsgleichung für den hier angewandten optisch-enzymatischen Test lautet (124):



Hexokinase (HK) phosphoryliert Glukose mit ATP in Anwesenheit von Magnesiumionen zu Glukose-6-Phosphat; dieses wird durch Katalyse der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH) zu 6-Phosphoglukonsäure oxidiert, als Wasserstoffakzeptor dient NADP^+ . Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt auf seiten der 6-Phosphoglukonsäure. Als Meßgröße dient die Extinktionszunahme des reduzierten NADPH, das in stöchiometrischem Verhältnis zur Glukosekonzentration entsteht.

Der mittlere Fehler dieser Methode liegt bei 0,35 %

Laktatbestimmung

Das Blut wird enteiweißt und die Bestimmung der Milchsäure mit Hilfe der Laktat-Dehydrogenase (LDH) vorgenommen (51):



Es wird die Extinktionszunahme des NADH gemessen, die der Milchsäurenkonzentrationsbildung direkt proportional ist, wobei das Gleichgewicht weit auf der Seite des Laktats liegt. Das Laktat wird quantitativ in Pyruvat überführt, da durch den Überschuß an NAD^+ , die Alkalisierung des Milieus und durch das Abfangen des gebildeten Pyruvats mit Hydrazin dieses Gleichgewicht verschoben wird.

Der mittlere Fehler der Laktatbestimmung liegt bei 0,47 %.

Pyruvatbestimmung

Ebenfalls mit Hilfe eines optisch-enzymatischen Tests wird im sofort enteiweißten Blut Pyruvat bestimmt (18):



Die Wasserstoffübertragung von NADH auf Pyruvat wird durch die Laktatdehydrogenase (LDH) katalysiert, wobei die Meßgröße die Extinktionsabnahme des NAD^+ ist. Die Reaktion läuft schnell ab, da sie im sauren Milieu stattfindet und ein Überschuß von NADH vorliegt. Pyruvat wird quantitativ in Laktat überführt.

Bei dieser Methode liegt der mittlere Fehler bei 1 %.

Nicht veresterte Fettsäuren

Nach der von Dole und Meinertz angegebenen Methode werden die nicht veresterten Fettsäuren bestimmt (26). Hierbei werden die Lipide in einem Einphasensystem extrahiert und dieses anschließend in ein Zweiphasensystem umgewandelt. Dies geschieht unter Verwendung von Heptan, Isopropylalkohol, Schwefelsäure und Wasser. In der oberen Heptanphase werden die nicht veresterten Fettsäuren mit Natronlauge titriert, wobei Thymolblau als Indikator dient. Somit werden bei dieser Methode praktisch alle Fettsäuren ab einer Kettenlänge von 14 C-Atomen zu 100 % erfasst.

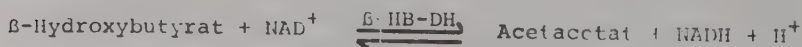
Nach der Bestimmung des Hämatokrit werden die aus dem Plasma extrahierten Fettsäuren mit folgender Formel umgerechnet:

$$\text{NFS}_{\text{Blut}} = \frac{\text{NFS}_{\text{Plasma}} \cdot (100 - \text{Hämatokrit})}{100}$$

Die Methode weist einen mittleren Fehler von 0,3 % auf.

β-Hydroxybutyrat

Im sofort entweißten Blut erfolgt die Analyse von β-Hydroxybutyrat ebenfalls mittels einem optisch-enzymatischen Test (131):

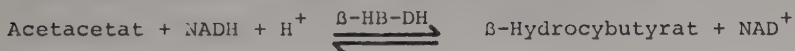


Hierbei kommt es unter Katalyse von β-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase nur zu einer 40 %igen Überführung durch NAD^+ in Acetacetat. Durch Alkalisierung des Milieus, einen Überschuß von NAD^+ und durch das Abfangen des Acetacetats als Hydrazon wird das Gleichgewicht komplett nach rechts verlagert und die Extinktionszunahme des entstandenen NADH gemessen.

Die Methode ist mit einem mittleren Fehler von 0,8 % behaftet.

Acetacetat

Zur Acetacetatbestimmung wird die Methode von Mellanby und Williamson angewandt (78):



Das Blut muß wiederum sofort enteiweißt werden, um so eine nicht enzymatisch bedingte Decarboxylierung von Acetacetat zu vermeiden. Während Acetacetat bei einem P_H von 7,0 und einem Überschuß von NADH durch β -HB-DH zu etwa 98 % zu β -Hydroxybutyrat reduziert wird, oxidiert das NADH in äquivalenten Mengen zu NAD^+ . Seine Extinktionsabnahme dient als Meßgröße.

Die Bestimmung weist einen mittleren Fehler von 1,0 % auf.

V. DEFINITION UND BERECHNUNG

Die Differenz zwischen arterieller und koronarvenöser Konzentration wird als myokardiale Aufnahme oder Extraktion, die Differenz zwischen koronarvenöser und arterieller Konzentration als myokardiale Abgabe bezeichnet.

Die prozentuale Extraktion (proz. Extr.) einer Substanz errechnet sich aus der arteriokoronarvenösen Differenz ($A - V_k$) und der arteriellen Konzentration (A):

$$\text{Proz. Extr.} = \frac{(A - V_k) \cdot 100}{A} \%$$

Das Produkt aus arteriokoronarvenöser Differenz und Myokarddurchblutung ist die myokardiale Utilisation (Util.):

$$\text{Util.} = \frac{(A - V_k) \cdot \text{MD}}{100} \quad (\text{ml}/100 \text{ g} \cdot \text{min})$$

Der respiratorische Quotient (RQ) ergibt sich aus dem Quotienten der Kohlendioxidabgabe und der Sauerstoffaufnahme:

$$RQ = \frac{(V_k - A) \text{ CO}_2}{(A - V_k) \text{ O}_2}$$

Der Sauerstoffextraktionsquotient drückt den Anteil der einzelnen Substrate am Sauerstoffverbrauch des Myokards aus. Er berechnet sich nach folgender Formel:

$$\text{O}_2\text{-Extr. Quot.} = \frac{\text{O}_2\ddot{\text{A}} \cdot (A - V_k) \text{ Subst.} \cdot 100}{(A - V_k) \text{ O}_2} \%$$

Dabei ist das Sauerstoffäquivalent ($\text{O}_2\ddot{\text{A}}$) diejenige Sauerstoffmenge, die zur vollständigen Oxidation einer Gewichtseinheit eines Substrates benötigt wird.

Die Sauerstoffäquivalente der einzelnen Substrate betragen:

1 mg Glukose	0,75 ml O_2
1 mg Laktat	0,75 ml O_2
1 mg Pyruvat	0,64 ml O_2
1 μ $\ddot{\text{A}}$ NFS	0,56 ml O_2
1 μ M β -Hydrocybutyrat	0,10 ml O_2
1 μ M Acetacetat	0,095 ml O_2

VI. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Bei der statistischen Auswertung wurden die Mittelwerte und deren mittlere Fehler berechnet.

Zum Vergleich zweier Mittelwerte wurde der t-Test nach Student herangezogen; als Signifikanzschränke wurde eine Wahrscheinlichkeit von 95 % ($P > 0,05$) angenommen und ein signi-

fikanter Unterschied zweier Mittelwerte in der Legende der Abbildungen aufgeführt.

Ergibt sich eine höhere Signifikanz als $P > 0,05$, so wird diese mit $P > 0,01$ in der Legende der Abbildungen angegeben.

C. E R G E B N I S S E

I. MYOKARDDURCHBLUTUNG, GASSTOFFWECHSEL, DRUCK UND FREQUENZ

Myokarddurchblutung

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen einen sofortigen deutlichen Anstieg der gemessenen Myokarddurchblutung nach intrakoronarer Gabe von Metrifudil. Der Ausgangswert der linken Koronararterie liegt bei extrakorporaler Messung bei 80 ml/100 g x Minute und steigt auf 142 ml/100 g x Minute an. Das entspricht einer Zunahme von 78 %. Bei nahezu gleichen Werten zu Beginn der Untersuchung weist die intrakorporal gemessene Myokarddurchblutung der linken Koronararterie eine nur unwesentlich geringere Zunahme von 88 ml/100 g x Minute auf 133 ml/100 g x Minute auf. Das ist eine prozentuale Steigerung von 66 %.

Die Werte für die rechte Koronararterie liegen im Vergleich zur linken etwas niedriger, sowohl vor als auch nach der Injektion von Metrifudil. Nach extrakorporaler Zählung wird für den Ausgangswert eine Durchblutung von 46 ml/100 g x Minute gemessen. Die Myokarddurchblutung steigt nach Injektion von Metrifudil um 61 % auf 75 ml/100 g x Minute an. Einen höheren Ruhedurchblutungswert von 75 ml/100 g x Minute ergab die Messung im Koronarsinus vor Pharmakongabe. Im Anschluß an die Metrifudilapplikation nimmt die Myokarddurchblutung um 43 % auf 100 ml/100 g x Minute zu.

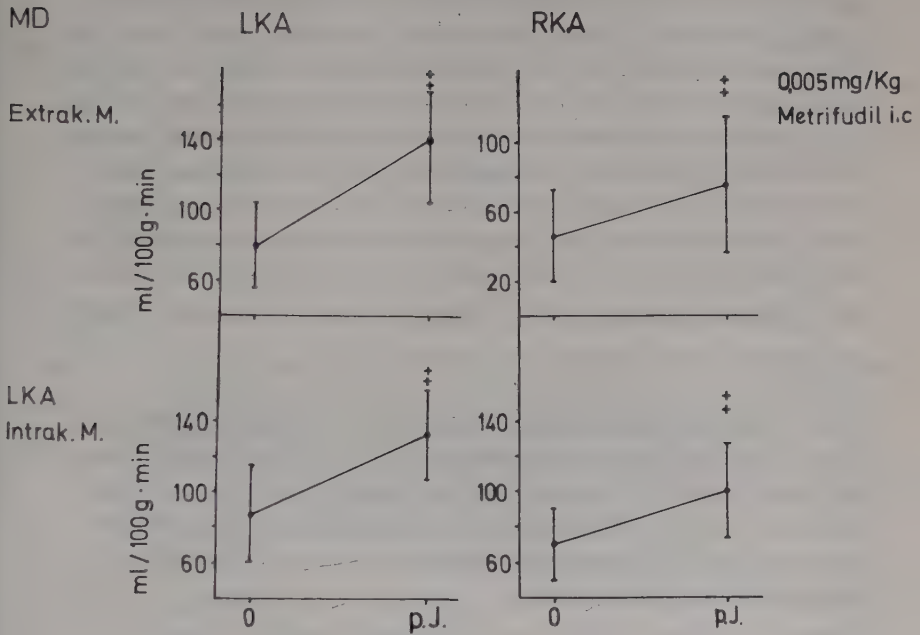


Abb. 1 : Einfluß einer intrakoronaren Injektion von 0,005mg/kg Metrifudil in die linke und rechte Koronararterie auf die Myokarddurchblutung (Mittelwert $\pm$ s). Nach Injektion von Metrifudil ist ein deutlicher Anstieg der nach intra- und extrakorporaler Messung bestimmten Myokarddurchblutung der linken Koronararterie zu beobachten. Die Werte für die rechte Koronararterie liegen im Vergleich zur linken sowohl vor als auch nach Metrifudilgabe bei beiden Meßverfahren etwas niedriger. † $P > 0,01$
p. I. = post injektionem

Sauerstoff

Der Verlauf der arteriellen Sauerstoffkonzentration wird durch die Injektion von Metrifudil in die Herzkranzgefäße nicht beeinflusst. Im koronarvenösen Bereich ergibt sich direkt nach Applikation für beide Koronararterien ein deutlicher Anstieg, der mit durchschnittlich 5,6 Vol% für die linke Koronararterie wesentlich deutlicher als für die rechte mit einem Anstieg des Mittelwertes von 2,6 Vol% ausfällt. Diese Befunde spiegeln sich auch in den demzufolge deutlichen Verminderungen der arteriokoronarvenösen Differenz und der prozentualen Sauerstoffextraktion beider Gefäße wieder. Der Sauerstoffverbrauch läßt nach Injektion von Metrifudil kein gerichtetes Verhalten erkennen.

Die errechnete Myokarddurchblutung der linken Koronararterie nimmt bis zum ersten Meßpunkt um 132% deutlich zu, wobei auch hier die Zunahme für die rechte mit 56% geringer ausfällt. Anschließend fällt die errechnete Myokarddurchblutung und liegt zum Untersuchungsende nach fünf Minuten noch über dem Ausgangswert.

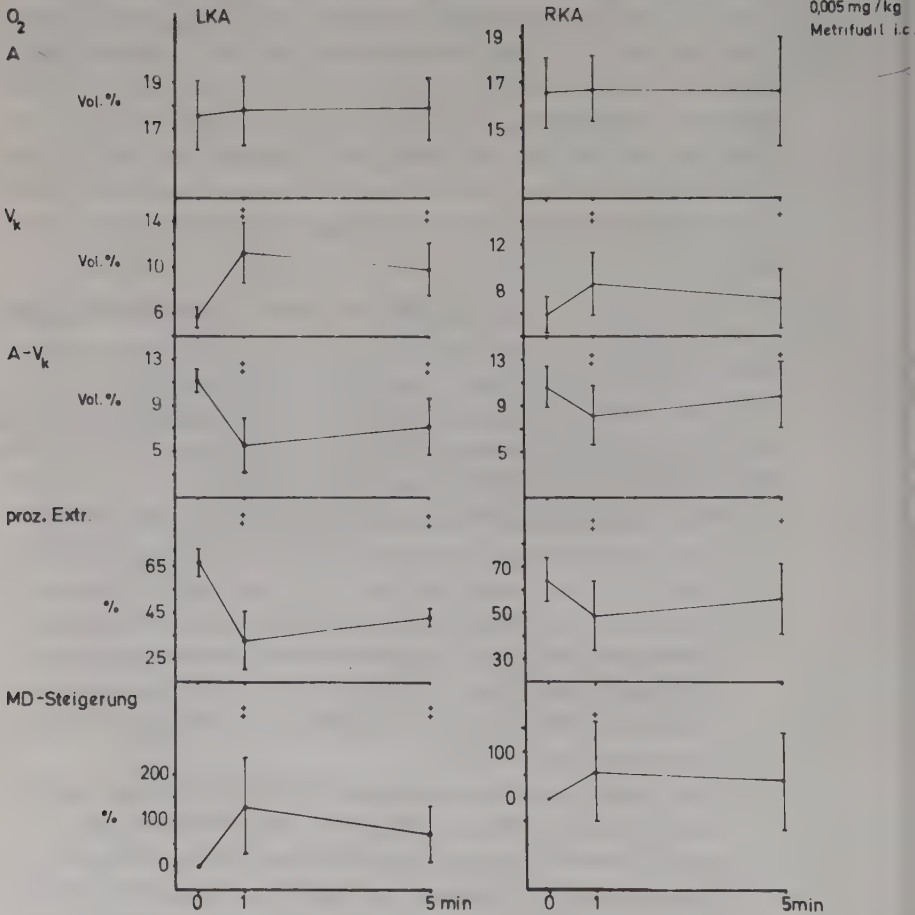
Abb. 2: Einfluß einer intrakoronaren Injektion von 0,005mg/kg Metrifudil in die linke und rechte Koronararterie auf arterielle, koronarvenöse Sauerstoffsättigung, die arteriokoronarvenöse Differenz, die prozentuale Extraktion und die Myokarddurchblutungssteigerung (errechnete Myokarddurchblutung) (Mittelwert $\pm$ s).

Nach Applikation von Metrifudil ergibt sich bei unveränderter arterieller Sauerstoffkonzentration sowohl für die linke als auch für die rechte Koronararterie einen Anstieg der koronarvenösen Sauerstoffsättigung, der für die rechte Koronararterie etwas geringer ausfällt. Folglich zeigen die arteriokoronarvenöse Differenz und prozentuale Extraktion einen entsprechenden Abfall.

Die errechnete Myokarddurchblutung der linken Koronararterie weist nach Gabe von Metrifudil einen deutlicheren Anstieg als die Myokarddurchblutungssteigerung der rechten Koronararterie auf. Zum Ende des Beobachtungszeitraums wird der Ausgangswert nicht erreicht.

+ $P > 0,05$

‡ $P > 0,01$



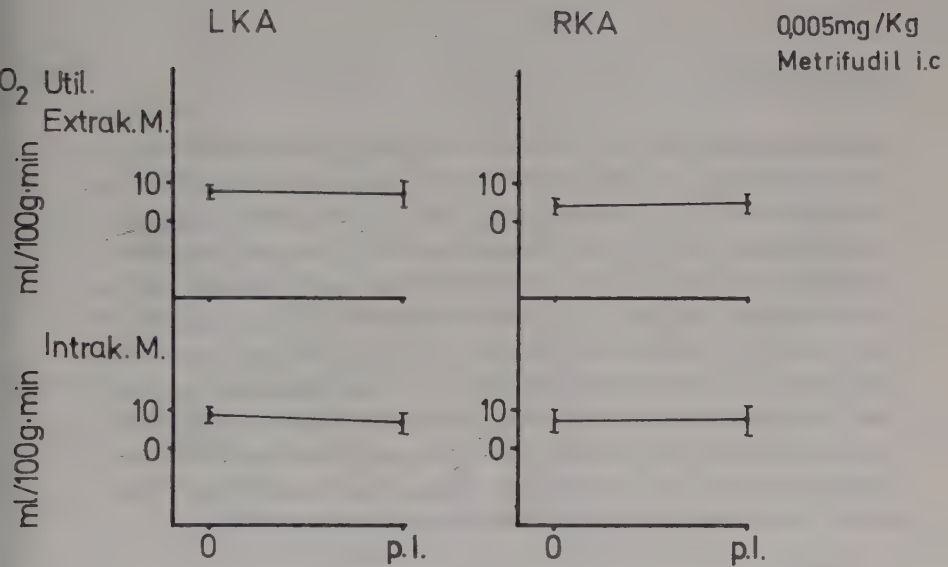


Abb. 3: Einfluß einer intrakoronaren Injektion von 0,005mg/kg Metrifudil in die rechte und linke Koronararterie auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch (Mittelwert $\pm$ s).

Ein gerichtetes Verfahren des myokardialen Sauerstoffverbrauchs läßt sich nicht erkennen.

p.I. = post injectionem

Kohlendioxid

Metrifudil bewirkt bei Injektion in beide Koronargefäße keine Veränderung des arteriellen Kohlendioxidgehaltes. Für das koronarvenöse Blut ergibt sich eine signifikante Abnahme, die folglich auch bei der koronarvenösarteriellen Kohlendioxid-differenz zu finden ist. Eine geringere Beeinflussung des koronarvenösen Bereichs der rechten Koronararterie scheint möglich. Die Kohlendioxidproduktion erfährt nach Injektion in die rechte und linke Koronararterie keine Veränderung. Aus dem Verhalten der Einzelwerte, die beträchtlich schwanken, läßt sich kein Hinweis auf eine Zu- oder Abnahme der Kohlendioxidproduktion herleiten. Dieses gilt sowohl für die extra- als auch für die intrakorporale Meßmethode.

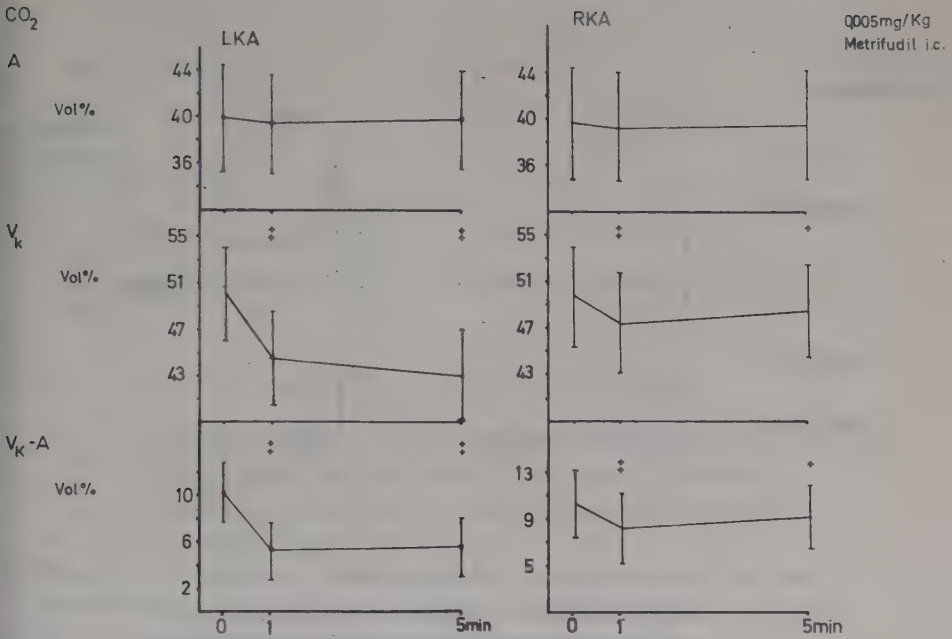


Abb. 4: Einfluß einer intrakoronaren Injektion von 0,005mg/kg Metrifudil in die linke und rechte Koronararterie auf die arterielle und koronarvenöse Kohlendioxidsättigung und die koronarvenösarterielle Kohlendioxiddifferenz (Mittelwert $\pm$ s).

Bei unverändertem arteriellen Kohlendioxidgehalt ergibt sich sowohl für die rechte als auch für die linke Koronararterie ein signifikanter Abfall der koronarvenösen Kohlendioxidkonzentration und koronarvenösarteriellen Kohlendioxiddifferenz, der für die rechte Koronararterie etwas geringer ausfällt.

+ $P > 0,05$

+ $P > 0,01$

Myokardiale Kohlendioxidproduktion

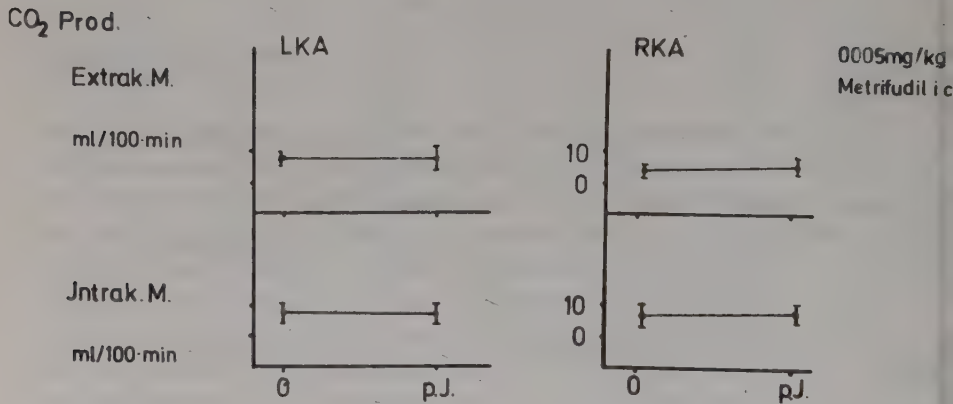


Abb. 5: Einfluß einer intrakoronaren Injektion von 0,005mg/kg Metrifudil in die linke und rechte Koronararterie auf die myokardiale Kohlendioxidproduktion (Mittelwert $\pm$ s).

Eine Beeinflussung der myokardialen Kohlendioxidproduktion ist nicht zu erkennen.

p.I. = post injektionem

Respiratorischer Quotient

Der respiratorische Quotient erfährt nach intrakoronarer Gabe von Metrifudil über den Beobachtungszeitraum keine erkennbare Veränderung.

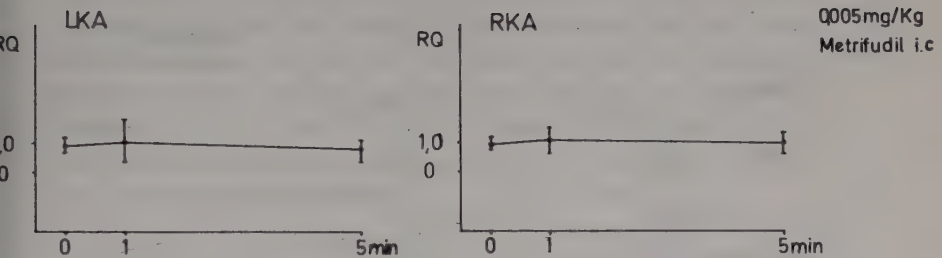


Abb. 6: Einfluß einer intrakoronaren Injektion von 0,005mg/kg Metrifudil in die rechte und linke Koronararterie auf den myokardialen respiratorischen Quotienten (Mittelwert $\pm$ s).

Eine Veränderung des myokardialen respiratorischen Quotienten ist nicht zu beobachten.

Blutdruck und Herzfrequenz

Metrifudil führt beim systolischen und diastolischen Druck nach intrakoronarer Gabe zu keinem ersichtlichen Druckabfall oder -anstieg.

Eine Wirkung auf die Herzfrequenz ist ebenfalls nicht nachzuweisen.

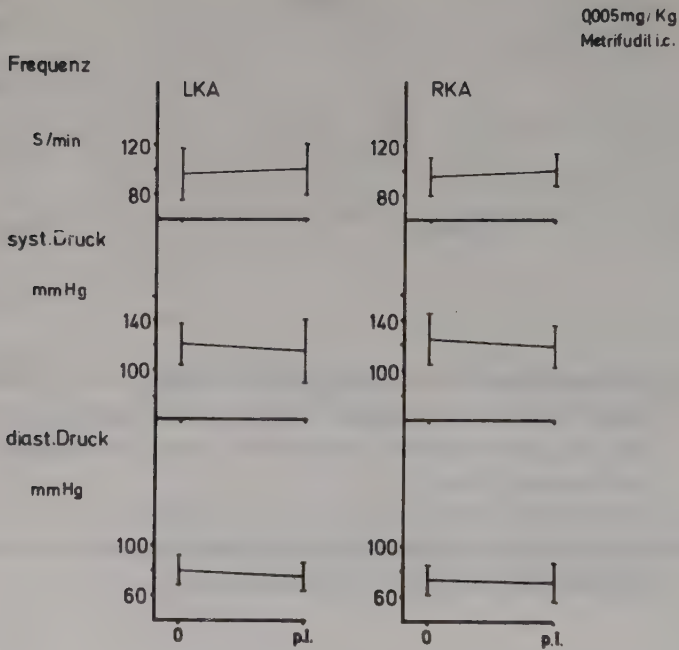


Abb. 7: Einfluß einer intrakoronaren Injektion von 0,005mg/kg Metrifudil in die rechte und linke Koronararterie auf die Herzfrequenz, den systolischen und diastolischen Druck (Mittelwert $\pm s$).

Nach intrakoronarer Verabreichung von Metrifudil ist keine Beeinflussung der Herzfrequenz und des systolischen und diastolischen Druckes zu beobachten.

Sauerstoff

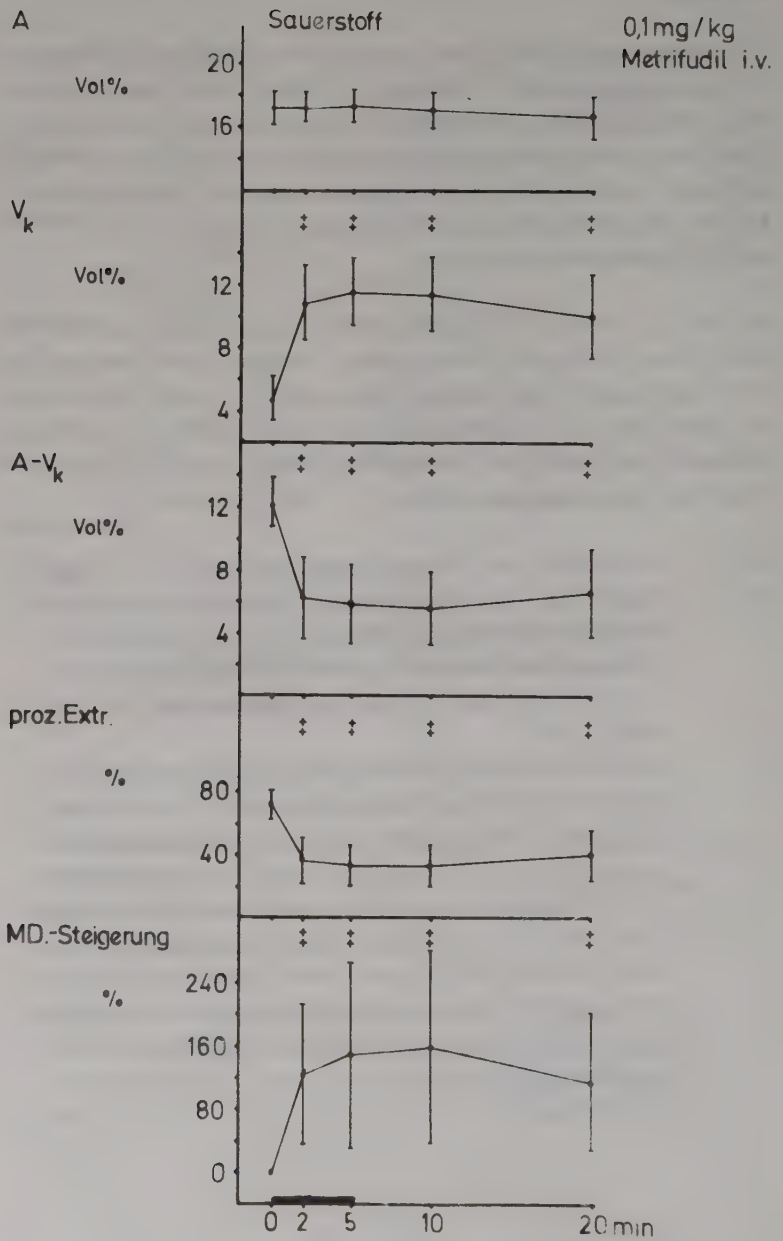
Die Werte der arteriellen Sauerstoffkonzentration lassen während und nach der Infusion von Metrifudil keine Veränderungen erkennen, während im koronarvenösen Blut sofort eine deutliche Zunahme nachzuweisen ist. Dieses Verhalten spiegelt sich in der arteriokoronarvenösen Sauerstoffdifferenz und der prozentualen Extraktion wider, die eine erhebliche Abnahme erfahren.

Für die errechnete Myokarddurchblutungssteigerung ergibt sich eine anfänglich ausgeprägte Zunahme. Das Maximum von 160% wird nach zehn Minuten erreicht. Bis zum Versuchsende nach zwanzig Minuten fällt die errechnete Myokarddurchblutung ab, wobei der erreichte Endwert von 117% sichtbar über dem Ausgangswert liegt.

Abb. 8: Einfluß einer intravenösen Infusion von 0,1mg/kg Metrifudil auf die arterielle und koronarvenöse Sauerstoffsättigung, die arteriokoronarvenöse Sauerstoffdifferenz und prozentuale Extraktion und die errechnete Myokarddurchblutung (Mittelwert $\pm$ s).

Bei unveränderter arterieller Sauerstoffkonzentration ist im koronarvenösen Blut eine sofortige deutliche Zunahme der Sauerstoffsättigung zu beobachten, derzufolge die arteriokoronarvenöse Differenz und prozentuale Extraktion erheblich abfallen. Die errechnete Myokarddurchblutung steigt unmittelbar nach Infusionsbeginn an und erreicht das Maximum nach zehn Minuten. Der Wert zum Versuchsende liegt noch deutlich über dem Ausgangswert.

‡ $P > 0,01$



Kohlendioxid

Nach Infusion von Metrifudil erfährt die arterielle Kohlendioxidkonzentration eine vorübergehende leichte Abnahme. Der koronarvenöse Kohlendioxidgehalt zeigt einen deutlichen Abfall, der zu Untersuchungsbeginn am ausgeprägtesten ist. Dementsprechend verhält sich auch die koronarvenösarterielle Kohlendioxiddifferenz.

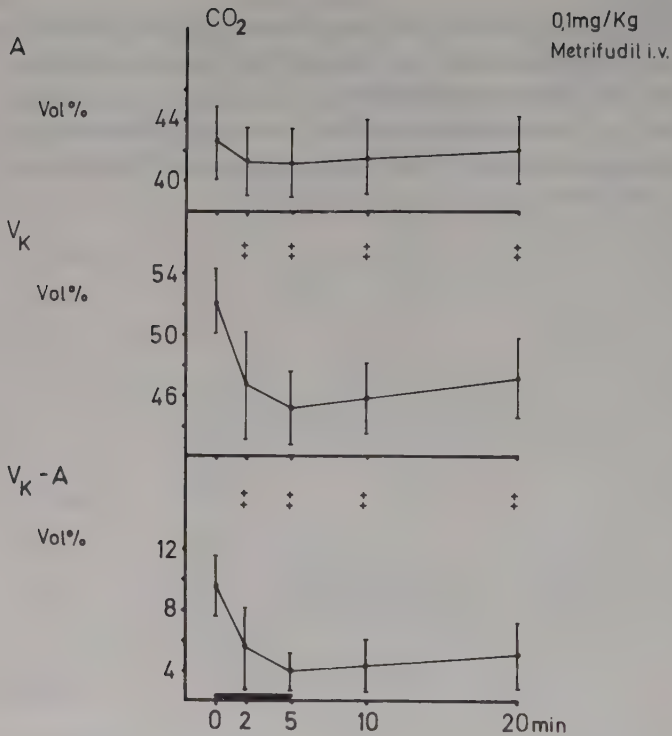


Abb. 9: Einfluß einer intravenösen Infusion von 0,01mg/kg Metrifudil auf die arterielle und koronarvenöse Kohlendioxidkonzentration und die koronarvenösarterielle Kohlendioxiddifferenz (Mittelwert $\pm$ s).

Bei einem leichten Abfall des arteriellen Kohlendioxidgehalts ist nach Infusionsbeginn ein deutlicher Abfall der koronarvenösen Kohlendioxidkonzentration und koronarvenösarteriellen Kohlendioxiddifferenz zu verzeichnen.

+ P > 0,01
+

Respiratorischer Quotient

Der respiratorische Quotient läßt nach der Infusion von Metrifudil im Verlauf der Untersuchung kein gerichtetes Verhalten erkennen.

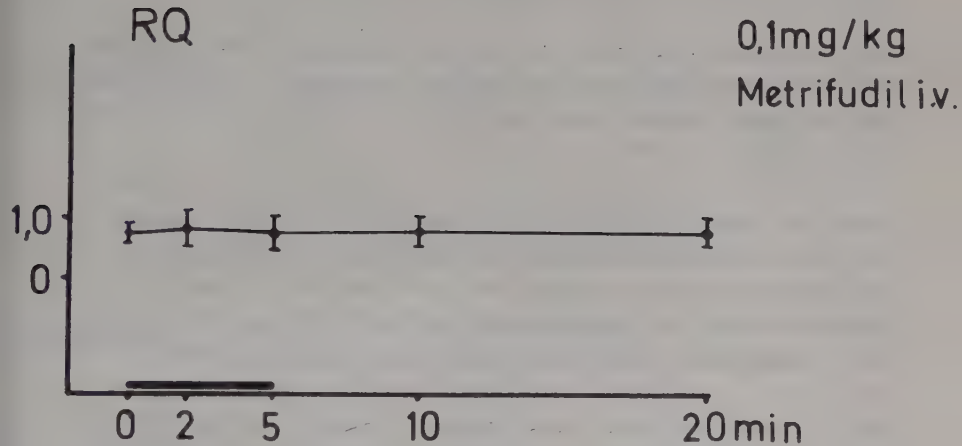


Abb. 10: Einfluß einer intravenösen Infusion von 0,1mg/kg Metrifudil auf den myokardialen respiratorischen Quotienten (Mittelwert $\pm$ s).

Der myokardiale respiratorische Quotient läßt keine Veränderungen erkennen.

Blutdruck und Herzfrequenz

Die Abnahme des systolischen Druckes um 30 mmHg beschränkt sich auf die ersten fünf Minuten. Anschließend ergibt sich ein kontinuierlicher Anstieg, wobei zum Untersuchungsende der Ausgangswert nicht ganz erreicht wird.

Der bei fünf Patienten bestimmte diastolische Druck zeigt eine vorübergehende Abnahmetendenz.

Bei vier Patienten wurde der enddiastolische Druck gemessen, der einen ähnlichen Verlauf wie der systolische Druck zeigt. Der Zeitpunkt des größten Abfalls um 5 mmHg liegt allerdings etwas früher.

Nach fünf Minuten erreichte der nach Infusion von Metriful beobachtete Frequenzanstieg um 16 S/min sein Maximum. Im weiteren Untersuchungsverlauf schließt sich eine gleichmäßige Abnahme der Herzfrequenz an. Nach zwanzig Minuten ist der Ausgangswert allerdings noch nicht erreicht worden.

Abb. 11: Einfluß einer intravenösen Infusion von 0,1mg/kg Metriful auf die Herzfrequenz, den systolischen, diastolischen und enddiastolischen Druck (Mittelwert $\pm$ s).

Die Herzfrequenz steigt vorübergehend leicht an. Der systolische Druck fällt in den ersten fünf Minuten gering ab. Anschließend ergibt sich ein kontinuierlicher Anstieg.

Der diastolische Druck zeigt eine vorübergehende Abnahmetendenz.

Nach Gabe von Metriful weist der enddiastolische Druck einen sofortigen Abfall auf. Im Anschluß daran ist eine stetige Zunahme zu verzeichnen.

+ P 7 0,05

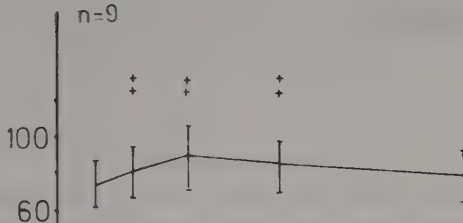
+ P 7 0,01

+

Frequenz

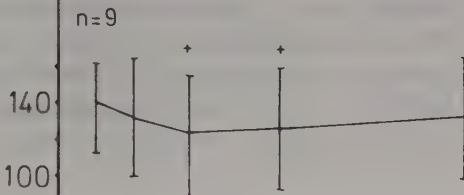
0,1mg/Kg
Metrifudil i.v.

S/min



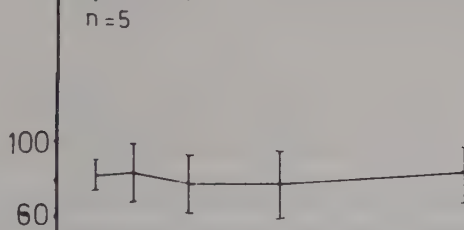
syst.Druck

mmHg



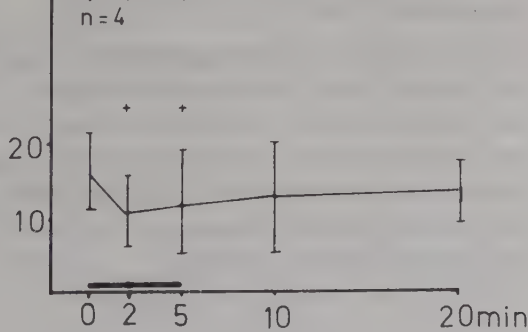
diast.Druck

mmHg



enddiast Druck

mmHg



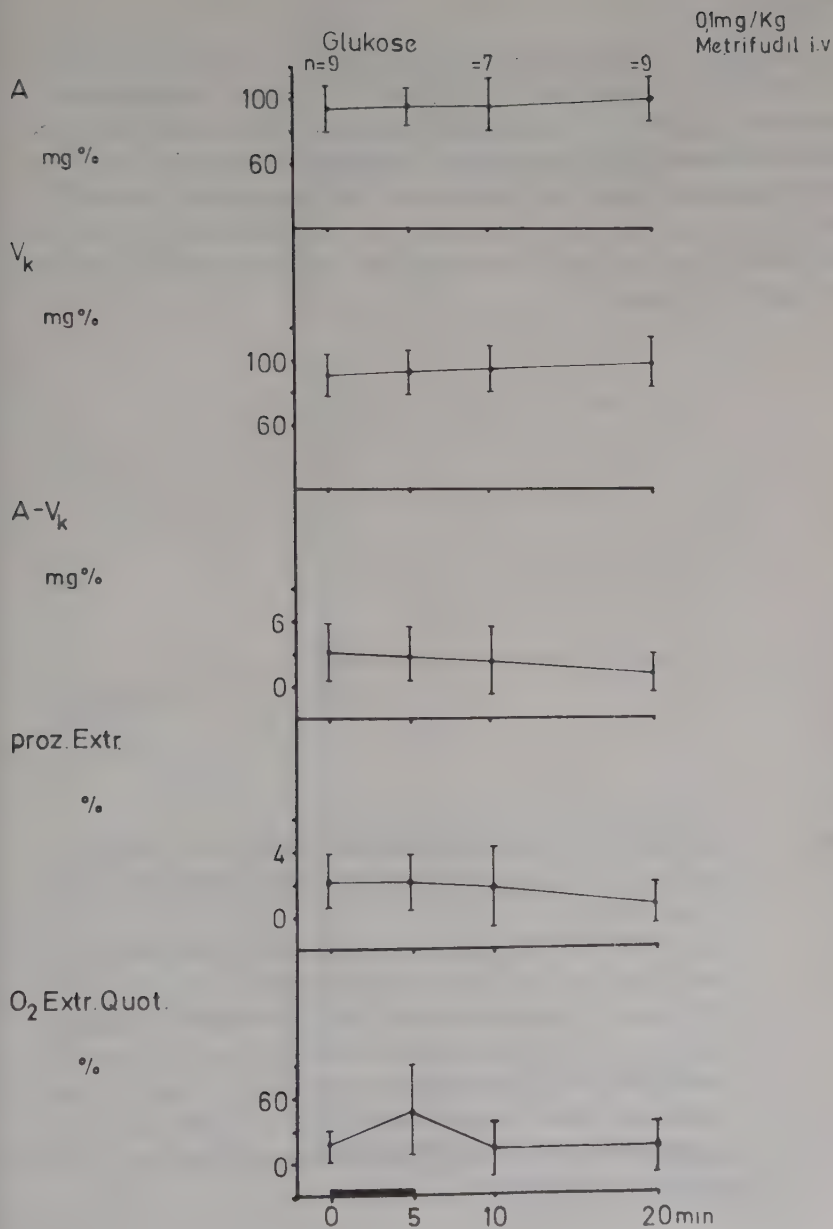
II. KOHLENHYDRATE

Glukose

Die Glukosekonzentrationen im arteriellen und koronarvenösen Blut erfallen nach Gabe von Metrifudil einen leichten Anstieg, der im koronarvenösen Bereich etwas ausgeprägter ausfällt. Demzufolge zeigen die arteriokoronarvenöse Differenz und die prozentuale Extraktion eine Abnahme, die nach 10 Minuten deutlicher zum Ausdruck kommt. Der Sauerstoffextraktionsquotient zeigt eine vorübergehende Anstiegstendenz.

Abb. 12: Einfluß einer intravenösen Infusion von 0,1mg/kg Metrifudil auf die myokardiale Glukoseaufnahme (Mittelwert $\pm$ s).

Im arteriellen und koronarvenösen Blut ist ein leichter Anstieg der Glukosekonzentration zu beobachten, der im koronarvenösen Bereich etwas deutlicher ausfällt. Demzufolge weist die arteriokoronarvenöse Differenz und prozentuale Extraktion eine Abnahme auf. Der Sauerstoffextraktionsquotient zeigt eine vorübergehende Anstiegstendenz.

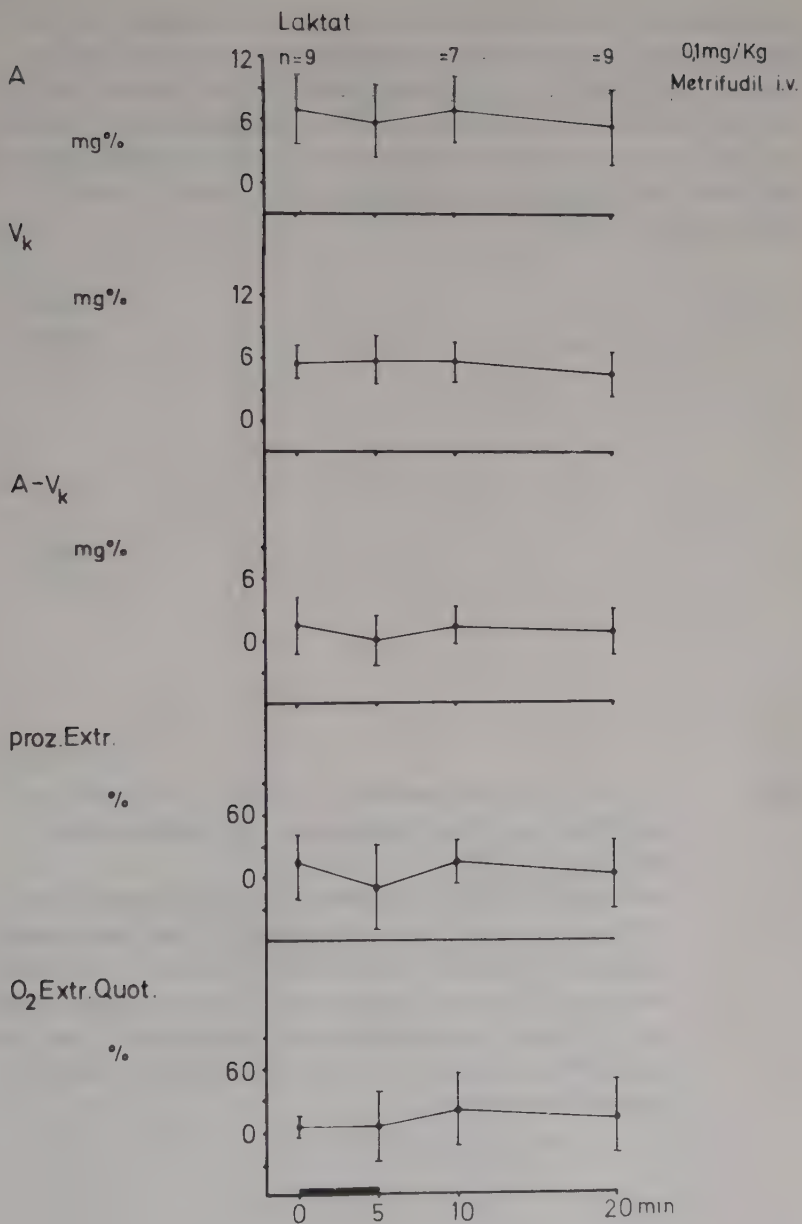


Laktat

Die arterielle Laktatkonzentration weist im Laufe der Untersuchung Schwankungen auf, die allerdings keine gerichteten Tendenzen zeigen. Im koronarvenösen Blut ergibt sich eine vorübergehende Anstiegstendenz. Dementsprechend erfahren die arteriokoronarvenöse Differenz und die prozentuale Extraktion eine Abnahme, die nach 5 Minuten besonders ausgeprägt ist. Der Anteil am Sauerstoffverbrauch des Stoffwechsels bleibt weitgehend konstant.

Abb. 13: Einfluß einer intravenösen Infusion von 0,1mg/kg Metrifudil auf die myokardiale Laktataufnahme (Mittelwert $\pm$ s).

Bei leichten Schwankungen der arteriellen Laktatkonzentration ist im koronarvenösen Blut eine vorübergehende Anstiegstendenz des Laktatgehalts zu beobachten. Dementsprechend fallen die arteriokoronarvenöse Differenz und die prozentuale Extraktion, wobei der Abfall nach fünf Minuten besonders ausgeprägt ist. Der Sauerstoffextraktionsquotient bleibt weitgehend konstant.

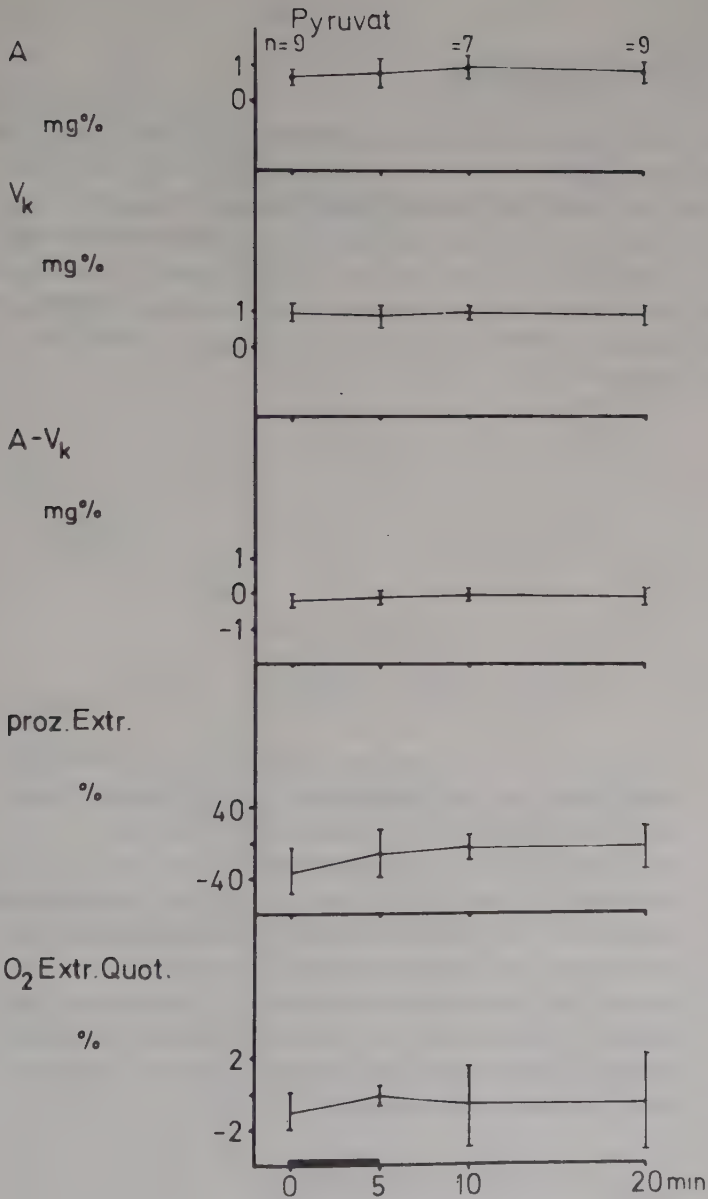


Unter dem Einfluß von Metrifudil zeigt die arterielle Pyruvatkonzentration eine geringe Zunahmetendenz. Eine Beeinflussung des Substrats im koronarvenösen Blut ergibt sich nicht. Folglich erfährt die arteriokoronarvenöse Differenz und die prozentuale Pyruvatextraktion einen leichten Anstieg. Der Sauerstoffextraktionsquotient weist ebenfalls eine Zunahmetendenz auf.

Abb. 14: Einfluß einer intravenösen Infusion von 0,1mg/kg Metrifudil auf die myokardiale Pyruvataufnahme (Mittelwert $\pm$ s).

Eine leichte Zunahmetendenz der arteriellen Pyruvatkonzentration ist zu beobachten. Bei unverändertem koronarvenösen Pyruvatgehalt ergibt sich demzufolge ein leichter Anstieg der arteriokoronarvenösen Differenz und prozentualen Extraktion. Der Sauerstoffextraktionsquotient weist ebenfalls eine Zunahmetendenz auf.

0,1mg/Kg
Metrifudil iv.



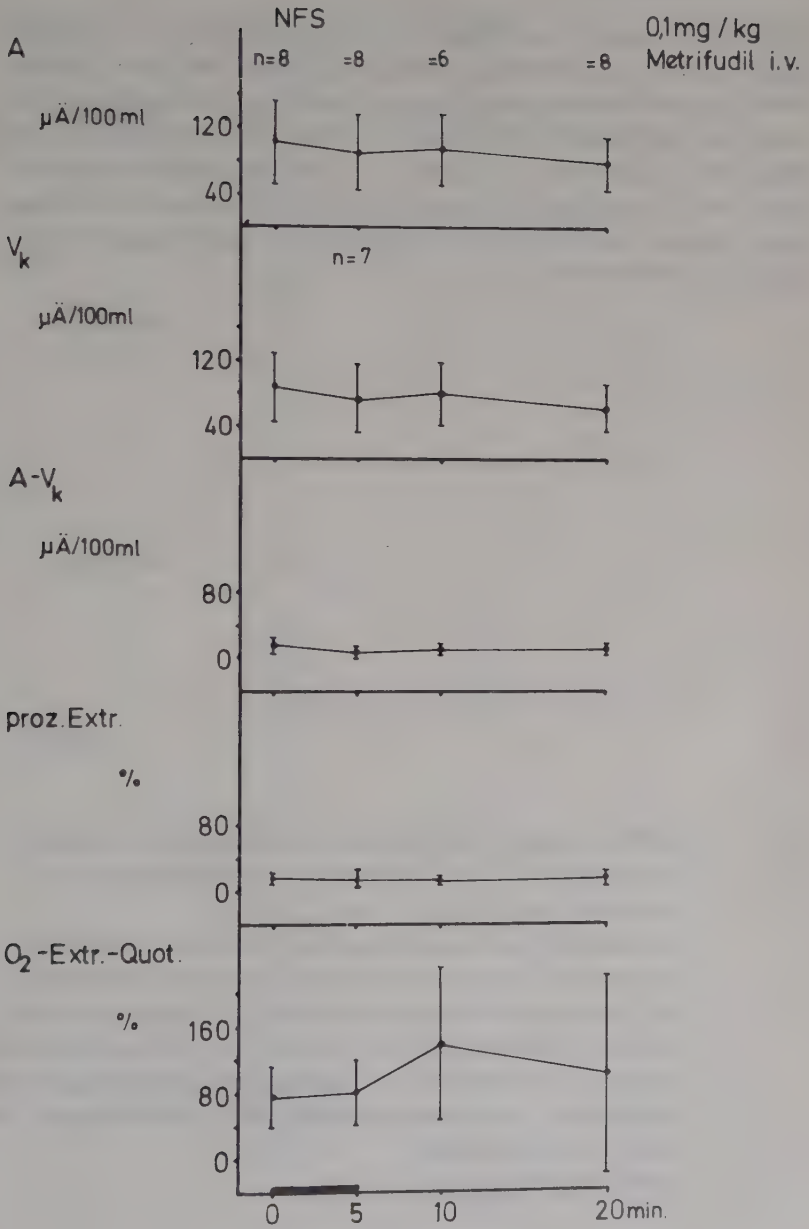
III. NICHT - KOHLENHYDRATE

Nicht veresterte Fettsäuren

Die arterielle und koronarvenöse Konzentration der nicht veresterten Fettsäuren weist eine Abnahmetendenz auf. Da dieses Verhalten im koronarvenösen Blut weniger ausgeprägt ist, ergibt sich für die arteriokoronarvenöse Substratdifferenz und die prozentuale Extraktion ein leichter Abfall. Der Anteil der nicht veresterten Fettsäuren am Sauerstoffverbrauch des myokardialen Stoffwechsels weist nach 10 Minuten eine geringe Zunahme auf.

Abb. 15: Einfluß einer intravenösen Infusion von 0,1mg/kg Metrifudil auf die myokardiale Aufnahme der nicht veresterten Fettsäuren (Mittelwert $\pm$ s).

Im arteriellen und koronarvenösen Blut ist eine Abnahmetendenz der Konzentration an nicht veresterten Fettsäuren zu beobachten. Da dieses Verhalten im koronarvenösen Bereich weniger ausgeprägt ist, erfahren die arteriokoronarvenöse Differenz und prozentuale Extraktion eine leichte Abnahme. Der Sauerstoffextraktionsquotient weist nach zehn Minuten eine geringe Zunahme auf.



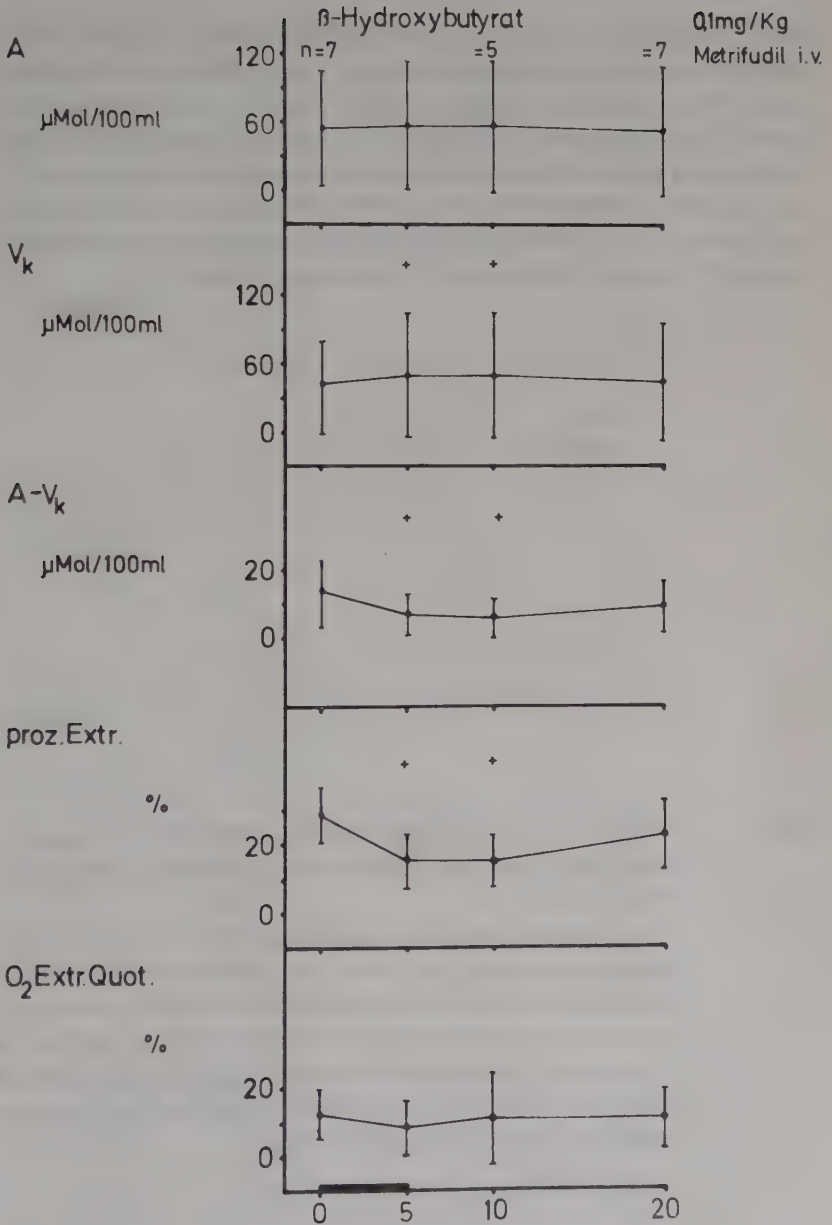
β -Hydroxybutyrat

Eine Beeinflussung des Gehalts an β -Hydroxybutyrat im arteriellen Blut liegt nach Metrifudilgabe nicht vor. Bei der koronarvenösen Konzentration zeigt sich eine geringfügige Zunahme in den ersten 10 Minuten. Folglich ergibt sich für die arteriokoronarvenöse Differenz und die prozentuale Extraktion für dieses Substrat im gleichen Zeitraum eine Abnahme. Eine Wirkung auf den Sauerstoffextraktionsquotienten ist nicht zu beobachten.

Abb. 16: Einfluß einer intravenösen Infusion von 0,1mg/kg Metrifudil auf die myokardiale β -Hydroxybutyrataufnahme (Mittelwert $\pm$ s).

Bei unveränderter arterieller β -Hydroxybutyratkonzentration ergibt sich nach Gabe von Metrifudil ein Anstieg des koronarvenösen β -Hydroxybutyratgehalts und demzufolge ein Abfall der arteriokoronarvenösen Differenz und prozentualen Extraktion. Eine Wirkung auf den Sauerstoffextraktionsquotienten ist nicht zu beobachten.

+ P > 0,05



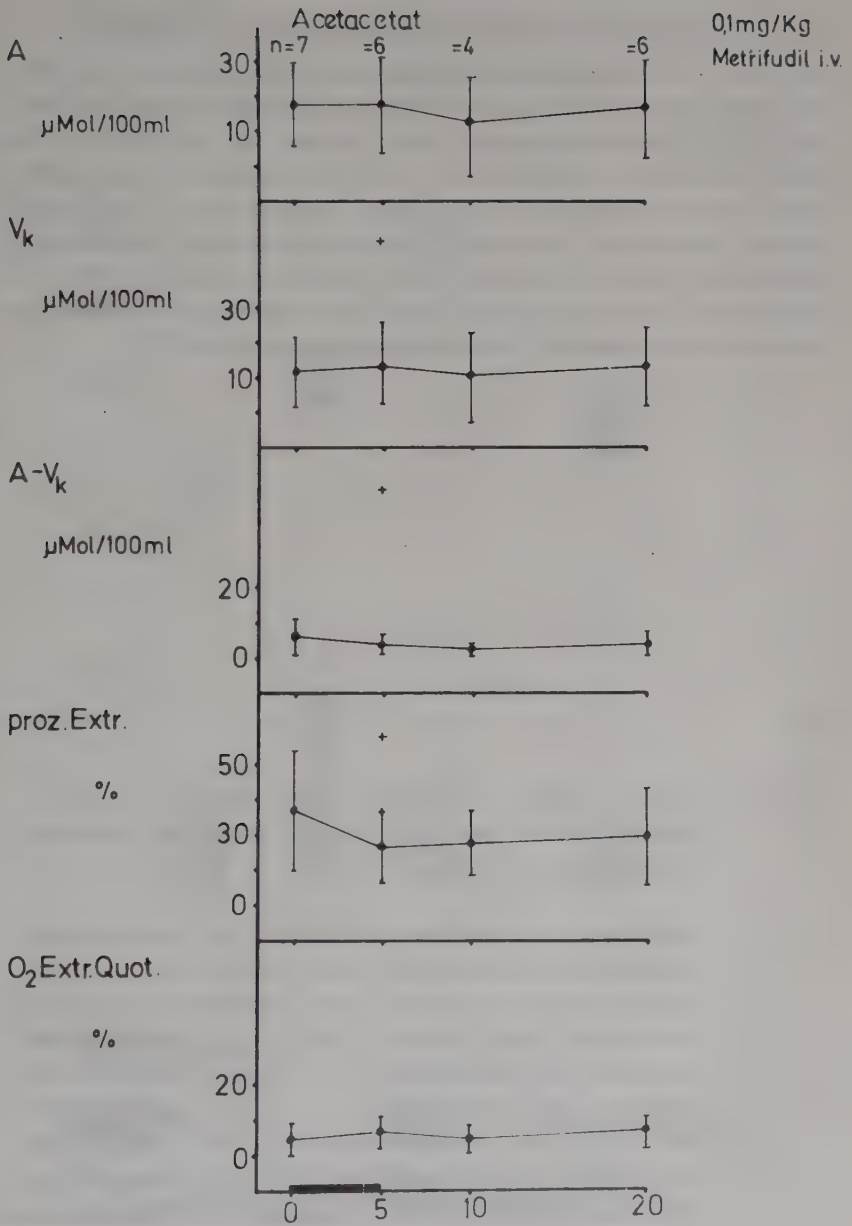
Acetacetat

Nach intravenöser Verabreichung von Metrifudil erfährt die arterielle Acetacetatkonzentration keine sichere Veränderung. Eine vorübergehende Zunahme ergibt sich für den Acetacetatgehalt im koronarvenösen Blut. Demzufolge weisen die arteriokoronarvenöse Differenz und die prozentuale Extraktion für dieses Substrat einen geringen, allerdings signifikanten Abfall auf. Am Sauerstoffextraktionsquotienten des Acetacetats bewirkt Metrifudil keine Veränderung.

Abb. 17: Einfluß einer intravenösen Infusion von 0,1mg/kg Metrifudil auf die myokardiale Acetacetataufnahme (Mittelwert $\pm$ s).

Eine sichere Veränderung der arteriellen Acetacetatkonzentration ist nicht zu beobachten. Durch die geringe Zunahme der Acetacetatkonzentration im koronarvenösen Blut weisen die arteriokoronarvenöse Differenz und prozentuale Extraktion einen geringen Abfall auf. Metrifudil bewirkt keine Veränderung des Sauerstoffextraktionsquotienten.

+ $P > 0,05$



IV. GESAMTSAUERSTOFFEXTRAKTIONSQUOTIENT

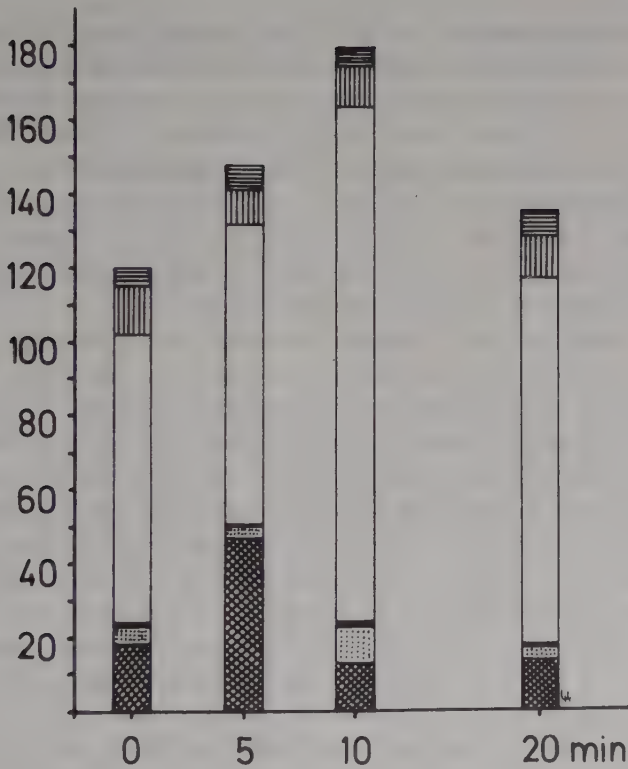
Innerhalb der ersten fünf Minuten nach Infusion von Metrifudil zeigt der Gesamtsauerstoffextraktionsquotient einen Anstieg, der hauptsächlich auf die Zunahme der Glukose am Sauerstoffverbrauch zurückzuführen ist. Die weitere Zunahme nach zehn Minuten ist auf einen erhöhten Sauerstoffextraktionsquotienten der freien Fettsäuren bei gleichzeitiger Abnahme der Glukose am myokardialen Sauerstoffverbrauch zurückzuführen. Gegen Ende der Untersuchung sinkt der Gesamtsauerstoffextraktionsquotient etwa auf das Ausgangsniveau zurück.

Abb. 18: Einfluß einer intravenösen Infusion von 0,1mg/kg Metrifudil auf den myokardialen Gesamtsauerstoffextraktionsquotienten.

Nach fünf Minuten ist ein Anstieg des Gesamtsauerstoffextraktionsquotienten zu beobachten, der auf die Zunahme der Glukose am myokardialen Sauerstoffverbrauch zurückzuführen ist. Die weitere Zunahme nach zehn Minuten beruht auf einem erhöhten Sauerstoffextraktionsquotienten der nicht veresterten Fettsäuren bei gleichzeitiger Abnahme der Glukose am Sauerstoffverbrauch. Zum Ende des Beobachtungszeitraums erreicht der Gesamtsauerstoffextraktionsquotient in etwa wieder das Ausgangsniveau.

Gesamtsauerstoffextraktionsquotient

0,1mg/kg
Metrifudil i.v.



Glukose

N F S

Pyruvat

β -Hydroxybutyrat

Laktat

Acetacetat

Nebenwirkungen

Nach intrakoronarer Verabreichung von zweimal 0,005mg/kg Metrifudil klagte von zwölf Patienten einer 13 Minuten nach der Injektion über Übelkeit, nach weiteren 30 Minuten mußte dieser Patient erbrechen.

Von 9 Patienten hatten 4 nach Infusion von 0,1mg/kg Metrifudil Beschwerden. Zwei von ihnen gaben nach unterschiedlichen Zeitabständen zum Infusionsbeginn ein allgemeines Hitzegefühl an. Ein Patient bekam nach 20 Minuten Schüttelfrost, während bei einem weiteren nach einer halben Stunde starke Übelkeit auftrat.

D. DISKUSSION

I. MYOKARDDURCHBLUTUNG, GASSTOFFWECHSEL, DRUCK UND FREQUENZ

Zu Untersuchungsbeginn zeigen die mittleren Myokarddurchblutungswerte bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung keine Unterschiede zu den an Koronargesunden erhobenen Befunden (21/28/64/75/107).

Deutlich unterscheiden sich die durch präkordiale Zählung erhaltenen Myokarddurchblutungswerte von denen nach intrakorporaler Messung (75/79/108). Die im allgemeinen niedrigeren Werte der extrakorporalen Messung können als ein Hinweis auf das Bestehen von gering durchbluteten Gebieten, sogenannten langsamen Kompartimenten, gedeutet werden. Diese Annahme wird gestützt durch Untersuchungen, die darauf hinweisen, daß bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung anscheinend eine regional einheitliche Myokarddurchblutung nicht besteht (69/73/110/128). Diese Gebiete geringerer Durchblutung gehen bei der präkordialen Messung stärker in die Bestimmung ein, da diese Methode die im Myokard verbliebene Tracerkonzentration erfaßt. Die Messung aus dem Koronarsinus bestimmt dagegen den Abfall der Isotopenkonzentration im koronarvenösen Blut und wird dabei kaum von regional unterschiedlichen Durchblutungsraten beeinflusst (58/59/75/76/77/108).

Zusätzlich muß bei der Auswertung berücksichtigt werden, daß nach Tracerinjektion in die rechte Koronararterie die Rechtsventrikelmuskulatur mit ihrer niedrigeren Durchblutung die extrakorporale Messung stärker als die intrakorporale beeinflusst, welche überwiegend die Durchblutung des linken Ventrikels widerspiegelt (17/75/108).

Die Ausgangswerte beider Meßmethoden ergeben nach ¹³³Xenon-Injektion in die rechte Koronararterie in dieser Untersu-

chung niedrigere Myokarddurchblutungswerte als nach Indikation in die linke Koronararterie (75/77/108). Das wesentliche Versorgungsgebiet der rechten Koronararterie ist das Myokard des rechten Herzens und die Hinterwand des linken Ventrikels. Die Durchblutung wird von den hämodynamischen Anforderungen an den rechten Ventrikel bestimmt, die bezogen auf die Gewichtseinheit Rechtsventrikelmyokard kleiner als die des linken Ventrikelmyokards sind. (45/77/90/92).

Die Myokarddurchblutungswerte der linken Koronararterie weisen teilweise recht deutliche, individuelle Schwankungen auf. Wie Untersuchungen von Rudolph und Mitarbeitern bestätigen, kann eine deutliche Beziehung zu den angiographisch gesicherten Stenosen des Gefäßbettes der linken Koronararterie auch bei zusätzlicher Einbeziehung der Beeinträchtigungen der rechten Koronararterie nicht hergestellt werden (45/64/109/110/116).

Lediglich bei hochgradigen Stenosen der rechten und linken Koronararterie konnten in dieser Untersuchung mit der extrakorporalen Meßmethode Durchblutungswerte der rechten Koronararterie unter 30 ml/100 g . min beobachtet werden. Da diese Konstellation nur bei drei Patienten vorlag, läßt sich eine sicherere Aussage über die Zusammenhänge der Durchblutungswerte der rechten Koronararterie mit dem Schweregrad der Koronarsklerose nicht machen.

Nach intrakoronarer Metrifudilgabe liegen keine Bestimmungen der Myokarddurchblutung von Patienten ohne koronare Herzerkrankung vor. Im Anschluß an eine intravenöse Metrifudilapplikation ergibt sich ein Anstieg der Myokarddurchblutung der linken Koronararterie nach extrakorporaler Messung um 76 ml/100 g . min, wobei das Ausmaß individuell stark schwankt (42). Dieses Ergebnis weist zu den hier vorliegenden Befunden an Patienten mit koronarer Herzerkrankung keine sicheren Unterschiede auf. Bei einem Patienten mit anamnestisch angegebenen Angina Pectoris - Anfällen liegt vor Metrifudilgabe eine Tachykardie von 140 S/min vor. Pectangi-

nöse Beschwerden werden nicht berichtet. Nach Injektion von Metrifudil in die rechte als auch in die linke Koronararterie ist keine Zunahme der Myokarddurchblutung festzustellen. Durch die Herzfrequenzzunahme kommt es bei einem normal reaktiven Koronargefäßsystem durch den gestiegenen Sauerstoffverbrauch über eine Vasodilatation zu einem Anstieg der Myokarddurchblutung (40). Bei diesem Patienten mit eingeschränkter Koronarreserve scheint die frequenzbedingte Mehrdurchblutung die Grenze erreicht zu haben, über die hinaus eine weitere Dilatation durch Metrifudil nicht mehr möglich ist (122/123).

Ein Einfluß des Alters auf die Höhe und Zunahme der Myokarddurchblutung nach intrakoronarer Metrifudilgabe läßt sich anhand der geringen Anzahl der Fälle für die Flußrate der rechten oder linken Koronararterie, unabhängig von der Meßmethode, nicht feststellen.

Ein Faktor für die unterschiedlichen Ergebnisse der nach Metrifudilapplikation vorgefundenen Myokarddurchblutungszunahmen könnten in der angiographischen Beurteilung der Gefäßveränderungen liegen, da durch das Angiogramm möglicherweise die Schwere der koronarsklerotischen Veränderungen unterbewertet werden kann (5).

Für das Ausmaß der hier vorliegenden Myokarddurchblutungssteigerungen dürften auch methodische Gründe eine Rolle spielen. Zur Auswertung der Myokarddurchblutung wird in der halblogarithmischen Auswaschkurve nur der monoexponentiale initiale Abfall herangezogen. In ihn gehen vor allem die schnellen Kompartimente ein, während die Areale geringerer Durchblutung vorwiegend im späteren Kurvenverlauf ausgedrückt werden. Daher dürften besonders bei der intrakorporalen Messung Myokardbereiche mit erhöhter Perfusion gegenüber den langsamen Kompartimenten bevorzugt werden (45/57/58/59/64/75/93/117). Eine Folge davon ist, daß die besonders bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung vorliegenden schlecht durchbluteten Narben und Fettgewebe nur begrenzt in die Auswertung kommen (45/75/92/95/128).

Mit Hilfe der präkordialen Zählung wurden gegenüber der intrakorporalen Messung etwas höher prozentuale Zunahmeraten der mittleren Myokarddurchblutungswerte erhalten. Diese Befunde könnten auf eine steigende Perfusion auch in den langsamen Kompartimenten hindeuten. Für die Myokarddurchblutungsbestimmung aus dem Koronarsinus und mittels der extrakorporalen Messung ergibt sich nach Metrifudilinjektion, wie es auch bei hohen Blutflußraten beobachtet werden konnte, für die Auswertung eine kürzere Zeit des verwertbar angenommenen monoexponentialen Abfalls (103). Die durch Metrifudil induzierte Myokarddurchblutungszunahme führt demnach zu einer noch geringeren Berücksichtigung langsamer myokardialer Kompartimente. Es kann daher angenommen werden, daß die beobachtete Myokarddurchblutungssteigerung sich hauptsächlich auf die schnellen Kompartimente beschränkt, während sie in den Regionen mit verminderter Perfusion wesentlich schwächer ausgeprägt ist.

Der Anstieg der Myokarddurchblutung kann auch durch einen Abfall des arteriellen Sauerstoffdruckes oder einen vermehrten Sauerstoffverbrauch des Myokards induziert worden sein (1/2/15/16/34/41/66/71). Schon eine relativ geringe Verminderung der arteriellen Sauerstoffsättigung und des arteriellen Sauerstoffdruckes können, wie man den Befunden von Allela entnehmen darf, zu einer Koronardilatation mit meßbarer Zunahme der Myokarddurchblutung führen (1).

Die vorliegenden Ergebnisse sprechen dafür, daß der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes bei Patienten mit Koronarsklerose nach einer Infusion oder nach intrakoronarer Injektion von Metrifudil keine Änderung erfährt.

Die an koronargesunden Patienten durchgeführten Untersuchungen, sowie die an Tieren unternommenen Versuche, kommen, nach Infusion von Metrifudil, zu den gleichen Beobachtungen (24/42/55).

Nach intravenöser wie intrakoronarer Gabe von Metrifudil kann ein Anstieg der koronarvenösen Sauerstoffsättigung festgestellt werden, demzufolge die arteriokoronarvenöse Differenz sinkt. Für die koronarvenöse Sauerstoffkonzentration der rechten Koronararterie ergeben sich geringere Veränderungen gegenüber den Werten nach intrakoronarer Pharmakogabe in die linke Koronararterie. Einer der Gründe dürfte methodisch bedingt sein. Man erfaßt bei der koronarvenösen Sauerstoffmessung nur Myokardgebiete, die ihr venöses Blut in den Koronarsinus abgeben. Im wesentlichen sind das Gebiete des linken Ventrikels. So entstammen nur 5 % des koronarvenösen Blutes dem Versorgungsgebiet der rechten Koronararterie (9). Die geringere Zunahme der Myokarddurchblutung im Versorgungsbereich der rechten Koronararterie spielt wohl ebenfalls eine Rolle.

Untersuchungen an Patienten ohne koronare Herzerkrankung ergaben nach Infusion von Metrifudil gleiche Steigerungswerte, wobei auch, ebenso wie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, die maximale Zunahme der koronarvenösen Sauerstoffkonzentration in den ersten fünf Minuten und der anschließende leichte Abfall zu beobachten ist (42/55).

Vergleichbare Befunde nach intrakoronarer Metrifudilinjektion liegen nicht vor.

Nach intravenöser Applikation von 1,0 mg/kg Metrifudil wird am Tier von einem Anstieg des koronarvenösen Sauerstoffgehaltes um 7,8 Vol. % berichtet. Der unmittelbare Anstieg während der Infusion war auch bei Tieren zu beobachten. Angaben über die Wirkungsdauer wurden nicht gemacht (24). Die bei Tieren gefundene größere Zunahme der koronarvenösen Sauerstoffsättigung ist offensichtlich durch die höhere Dosis bedingt.

Bei unveränderter arterieller Sauerstoffsättigung deuten der Anstieg der koronarvenösen Sauerstoffkonzentration und der

Abfall der arteriokoronarvenösen Differenz darauf hin, daß die Zunahme der gemessenen Myokarddurchblutung nicht durch einen Sauerstoffmehrverbrauch ausgelöst worden ist.

Nach intrakoronarer Metrifudilinjektion wurde eine Bestimmung der Sauerstoffutilisation durchgeführt, die bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung keine gerichteten Tendenzen aufweist.

Eine Bestimmung nach intravenöser Pharmakongabe ließ sich aus den hier vorliegenden Ergebnissen nicht durchführen.

Hammerschmidt stellt in seinen Untersuchungen an koronarge-sunden Patienten eine abnehmende Tendenz des myokardialen Sauerstoffverbrauchs nach intravenöser Metrifudilapplikation fest (42).

Ergebnisse von Tierversuchen über den myokardialen Sauerstoffverbrauch nach Applikation von Metrifudil liegen nicht vor.

Die von den von Hammerschmidt gering abweichenden hier vorliegenden Werte des Sauerstoffverbrauchs sind wahrscheinlich mit der unterschiedlichen Pharmakongabe zu erklären. Eine Rolle dürften auch die in den beiden Untersuchungen nicht übereinstimmenden Zeitpunkte der Myokarddurchblutungsmessung nach Gabe von Metrifudil spielen.

Im Hinblick auf die koronare Herzerkrankung, die ja nur lokalisierte Regionen befällt, müssen die Sauerstoffverbrauchswerte der hier untersuchten Patienten mit gewissen Einschränkungen betrachtet werden (46). Die Bestimmung der Sauerstoffutilisation durch Messung der koronarvenösen Sauerstoffkonzentration im Koronarsinusblut und die Myokarddurchblutungsbestimmung mit Hilfe der ¹³³Xenon-Methode lassen nur Aussagen über den Sauerstoffverbrauch des gesamten Myokards zu. Durchblutungsgestörte Teilgebiete werden dabei nicht berücksichtigt (20/45/54/59/72/75/128).

Die Determinanten des myokardialen Sauerstoffverbrauchs sind myokardiale Wandspannung, Kontraktilität und Herzfrequenz (125). Messungen der Wandspannung und Kontraktilität konnten in der vorliegenden Untersuchung nicht durchgeführt werden.

Nach Infusion von Metrifudil ist eine Abnahme des enddiastolischen Druckes bei Patienten mit Koronarsklerose zu beobachten. Dieses Ergebnis unterscheidet sich nicht von dem bei Koronargesunden erhobenen Befunden (55).

Das Verhalten des enddiastolischen Druckes könnte nach Infusion von Metrifudil mit einer Verringerung des enddiastolischen Volumens einhergehen. Damit ist eine Verkleinerung des Herzens und nach dem LA PLACE'schen Gesetz eine Verminderung der myokardialen Wandspannung verbunden (63). Die Folge wäre eine Senkung des Sauerstoffverbrauchs (88/125).

Als Ursache des enddiastolischen Druckabfalls und möglicherweise auch der Verringerung des enddiastolischen Volumens ist eine Verminderung des Blutrückflusses zum Herzen aufgrund einer allgemeinen Vasodilatation anzunehmen.

Eine generelle Gefäßerweiterung nach Metrifudil zeigt sich auch in einem Abfall des systolischen Druckes.

Anhand der geringen Anzahl der Bestimmungen des arteriellen diastolischen Druckes ist eine sichere Aussage über sein Verhalten nicht zu machen. Eine leichte Abnahmetendenz nach Infusion von Metrifudil scheint möglich.

Inwieweit der systolische Druckabfall und damit der Perfusionsdruckabfall zu einer Verminderung der Blutversorgung in den infarktgefährdeten subendocardialen Wandschichten führt, konnte nicht festgestellt werden (40/120). Die Verringerung des enddiastolischen Druckes senkt den extravasalen Faktor des Koronarwiderstandes und könnte damit

wahrscheinlich das Absinken des Perfusionsdruckes ausgleichen (56).

Als Folge dieses Blutdruckabfalls kommt es zu einer reflektorischen Sympathikustonuszunahme. Die dadurch gesteigerte Katecholaminausschüttung führt zu einer geringen Zunahme der Herzfrequenz, deren durchschnittlicher Maximalwert bei 84 S/min liegt.

Untersuchungen an Patienten ohne koronare Herzerkrankung berichten ebenfalls von einem im Ausmaß etwa gleichen Anstieg der Herzfrequenz (55/114).

Diese durch die erhöhte Sympathikusaktivität gesteigerte Herzfrequenz und die von Schaumann und Mitarbeiter vermutete Kontraktilitätszunahme nach Infusion von Metrifudil, die wahrscheinlich auch als Sympathikuseffekt zu deuten ist, müßte zu einer Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs führen (114/125). Wahrscheinlich wird der Mehrverbrauch durch die Abnahme der myokardialen Wandspannung und dem damit verbundenen Absinken der Sauerstoffutilisation kompensiert.

Nach intrakoronarer Metrifudilapplikation sind dem Druck- und Frequenzverhalten nach keine peripheren Kreislaufwirkungen zu erwarten. Zur Beeinflussung des peripheren Gefäßwiderstandes verließen wahrscheinlich zu geringe Mengen der in die Koronarien injizierten Substanz das Herz (68/97).

Den hier vorliegenden Befunden zur Folge kann somit davon ausgegangen werden, daß in dem Beobachtungszeitraum die Zunahme der Myokarddurchblutung nicht durch einen Sauerstoffmehrverbrauch des Myokards induziert wurde.

Bei relativ konstantem Verhalten des Sauerstoffverbrauchs kann somit aus dem Abfall der arteriokoronarvenösen Sauerstoffdifferenz auf die Zunahme der Myokarddurchblutungssteigerung geschlossen werden (10/16/70/104/102/118). Der Anstieg

der Myokarddurchblutungssteigerung ist nach intravenöser Metrifudilgabe bei allen Patienten mit Koronarsklerose in den ersten Minuten am ausgeprägtesten und unterscheidet sich nicht von den an Koronargesunden erhaltenen Steigerungsraten (55). Bei einem Patienten kommt es zu einem Anstieg um 460%. Diesen Extremwert scheint eine Verminderung des Sauerstoffverbrauchs hervorzurufen. Auch nach intrakoronarer Metrifudilinjektion ist ein Anstieg der errechneten Myokarddurchblutung zu verzeichnen, der bei der rechten Koronararterie aus den genannten Gründen geringer ausfällt. Ein Abfall der errechneten Myokarddurchblutung ist bei zwei Patienten infolge der gestiegenen Sauerstoffutilisation nach Injektion von Metrifudil in die rechte Koronararterie zu beobachten.

Die mit Hilfe der ¹³³Xenon-Methode nach intrakoronarer Gabe von Metrifudil gemessenen Myokarddurchblutungssteigerungen sind bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung geringer als die errechneten Werte.

Ähnliche Befunde konnten auch Kafka und Hammerschmidt an koronargesunden Patienten erheben (42/55).

Die Erklärung dieser Differenzen dürfte in der Methode der Myokarddurchblutungsmessung liegen, durch die kurzfristige Myokarddurchblutungsänderungen nicht erfaßt werden (102/104). Ebenfalls dürften sich die nicht übereinstimmenden Zeitpunkte der Bestimmung des koronarvenösen Sauerstoffgehaltes und der Myokarddurchblutungsmessung auswirken.

Über den Mechanismus der Myokarddurchblutungszunahme durch Metrifudil liegen keine Untersuchungen vor. Die Wirkungsweise des Adenosins könnte auch für das Adenosinderivat Metrifudil gelten.

Durch Adenosin kann eine Koronardilatation und damit eine Steigerung der myokardialen Durchblutung vermittelt werden (6/7/8/40/44/65/97/104/130).

Wie im Tierversuch gezeigt werden konnte, bewirkt Metrifudil, ein N⁶-substituiertes Benzylderivat des Adenosins, eine Vasodilatation der Koronargefäße (24/25). Um die maximale Wirkung des Adenosins zu erhalten ist, wie im Tierversuch nachgewiesen wurde, eine geringere Metrifudildosis nötig (24).

Zur Energiegewinnung wird im ausreichend mit Sauerstoff versorgten Myokard ATP bis ADP bzw. AMP gespalten. Die Resynthese des ATPs ist fortlaufend. Bei einer Sauerstoffminderversorgung wird jedoch auch der Phosphatrest des AMPs abgespalten und in der Myokardzelle entsteht Adenosin. Das aus der Zelle freigesetzte Adenosin dilatiert die Koronargefäße. Der damit verbundene Anstieg der Myokarddurchblutung behebt den Sauerstoffmangel des hypoxämischen Myokardgewebes und gewährleistet damit wieder die ATP-Resynthese (34/35/36/37/38/39/84). Das Wirkungsprinzip der durch Adenosin vermittelten Koronardilatation ist noch nicht völlig aufgeklärt. Rubio und Berne nehmen an, daß Adenosin direkt auf die glatte Muskulatur der an die Myokardzellen angrenzenden Koronargefäße wirkt (97/98). Ein wesentlicher Faktor bei der Sensibilisierung der Koronargefäße für Adenosin scheint dabei der Abfall des arteriellen Sauerstoffdruckes zu sein (34/67).

Adenosin wird aufgrund der hohen Adenosindesaminasenaktivität im Myokard sehr schnell abgebaut (3/19). Die im Vergleich längere Wirkungsdauer von Metrifudil dürfte mit der im Verhältnis zu Adenosin größere Eiweißbindung von Metrifudil beim Menschen spielen, die die Freisetzung und damit den Abbau verzögert (115).

Als weiterer Regulator der Myokarddurchblutung kann der im Myokard herrschende Kohlendioxiddruck in Betracht gezogen werden (16/61/62).

Ein Abfall der arteriellen Kohlendioxidkonzentration wie er von Koronargesunden berichtet wird, ist bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung nach intravenöser Metrifudilgabe ebenfalls zu finden.

Schaumann fand bei gesunden Patienten nach Infusion von Metrifudil eine Zunahme der Atemfrequenz und des Atemhubvolumens (113). Die Bestimmung dieser Größen wurde in dieser Untersuchung nicht durchgeführt. Eine Stimulierung des Atemzentrums könnte auch hier die beobachtete Veränderung der arteriellen Kohlendioxidsättigung erklären.

Ergebnisse von Tierversuchen über den arteriellen wie koronarvenösen Kohlendioxidgehalt liegen in der Literatur nicht vor.

Die Abnahme der koronarvenösarteriellen Kohlendioxiddifferenz entspricht nach Berücksichtigung des Abfalls der arteriellen Kohlendioxidsättigung nach intravenöser wie intrakoronarer Applikation dem Abfall der arteriokoronarvenösen Sauerstoffdifferenz. Über den gesamten Beobachtungszeitraum ergeben sich keine Unterschiede. Die bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung durchgeführte Bestimmung der Kohlendioxidproduktion nach intrakoronarer Metrifudilinjektion in die Koronararterien weist demzufolge keine Veränderungen auf.

Zu den Befunden an Koronargesunden ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede (54).

Der unveränderte respiratorische Quotient spricht ebenfalls dafür, daß der Abfall der koronarvenösarteriellen Kohlendioxiddifferenz nicht als eine verminderte Kohlendioxidabgabe zu werten ist, sondern durch die Myokarddurchblutungszunahme hervorgerufen wird.

Bei einem Patienten kommt es zu einem deutlichen Anstieg des respiratorischen Quotienten auf über 1,4. Der myokardiale respiratorische Quotient der anderen Patienten erfährt dagegen auch nach intrakoronarer Gabe von Metrifudil keine Veränderungen.

Die Ursache der hier bei einem Patienten gefundenen Zunahme des respiratorischen Quotienten über 1 dürfte eine über das Ausmaß der Verbrennung hinausgehenden Kohlendioxidstehung im Herzen durch eine vermehrte Energiegewinnung über anaerobe Abbauewege sein.

Kafka berichtet von einem Anstieg des respiratorischen Quotienten auf etwa 1 bei Patienten ohne koronare Herzerkrankung (54).

Die Unterschiede des respiratorischen Quotienten bei Patienten mit und ohne koronare Herzerkrankung lassen sich wahrscheinlich nicht auf die Koronarsklerose zurückführen. Den Untersuchungen von Kafka an 32 Patienten zur Folge ist der respiratorische Quotientenanstieg nicht einheitlich bei allen Patienten zu finden. Bei einigen ist auch ein Abfall oder keine Veränderung des respiratorischen Quotienten festzustellen. Somit dürfte es innerhalb der statistischen Wahrscheinlichkeit liegen, daß in dieser Untersuchung an der Mehrzahl der Patienten keine Veränderungen des respiratorischen Quotienten zu beobachten sind (54).

Nach Verabreichung wirksamer Dosierungen anderer Koronardilatatoren wird bei Patienten mit Koronarsklerose von Angina Pectoris-Anfällen berichtet (94/104/122). Im Angina Pectoris-Anfall kommt es zu einem Mißverhältnis von Sauerstoffbedarf und -angebot in einem poststenotischen Myokardbezirk mit noch funktionstüchtigem Herzmuskelgewebe (111). Die pharmakologisch induzierte Koronardilatation führt hauptsächlich zu einer Gefäßerweiterung der gesunden Arterien, da im poststenotischen Bereich über die hypoxische Regulierung die Möglichkeit einer zusätzlichen Dilatation sehr gering ist (16/39/32/40/4/66/133). Bei einer Erweiterung dieser Arterien, an denen vor allen auch Adenosin angreift, sinkt der Perfusionsdruck und es kann unter bestimmten Konstellationen zu einer Minderdurchblutung der ohnehin schon schlecht versorgten Regionen kommen (4/94/96/100/101/113/121).

In der vorliegenden Untersuchung wurden bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und anamnestisch angegebenen Angina Pectoris-Anfällen keine derartigen Beschwerden nach der Verabreichung von Metrifudil beobachtet, obwohl eine ausgeprägte Koronardilatation nach intrakoronarer Gabe von Metrifudil nachgewiesen wurde. Wahrscheinlich ist eine weitgehende isolierte Vasodilatation nicht in der Lage, eine wirksame Verminderung der Sauerstoffversorgung im post-stenotischen Gebiet hervorzurufen. Dagegen scheint eine allgemeine Vasodilatation mit peripherem Druckabfall und einer deutlichen Frequenzzunahme Angina Pectoris-Anfälle auszulösen (123). Auch bei Vorhofstimulation nach alleiniger Herzfrequenzzunahme wurden pectanginöse Beschwerden beobachtet (117/134). Bei der Auslösung von Angina Pectoris-Anfällen scheint die Verkürzung der Perfusionszeit aufgrund des Herzfrequenzanstieges die entscheidende Rolle zu spielen (111). In der vorliegenden Untersuchung konnte nur eine geringe Zunahme der Herzfrequenz beobachtet werden, so daß es nicht verwunderlich ist, daß keine ischämischen Reaktionen auftreten.

Bei verschiedenen Koronardilatatoren konnte eine Stimulierung der Kollateralentwicklung im Tierexperiment beobachtet werden (82/91). Ob durch die Therapie mit Koronardilatatoren wie z. B. Metrifudil die Entwicklung von funktionstüchtigen Kollateralen beim Menschen erreicht wird, ist bisher noch nicht nachgewiesen worden.

II. KOHLENHYDRATE

Die hier vorliegenden Befunde weisen, ebenso wie bei Patienten ohne koronare Herzerkrankung, nach Infusion von Metrifudil auf einen leichten Anstieg der arteriellen Glukosekonzentration hin (43).

Ergebnisse von Tierversuchen über den Einfluß von Metrifudil auf den myokardialen Glukosestoffwechsel liegen nicht vor. Nach Gabe eines ähnlichen Adenosinderivats wird bei Tieren ein offenbar dosisabhängiger Anstieg der arteriellen Glukosekonzentration berichtet (16/127).

Inwieweit die hier vorgefundene Zunahme der arteriellen Glukosekonzentration auf die Infusion von Metrifudil zurückzuführen ist, läßt sich aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht genau feststellen, da die arterielle Glukosekonzentration auch durch Faktoren, die den Katecholaminsatz beeinflussen, wie erhöhter Streß bei Herzkatheterisation, verändert werden kann (103/119).

Der Anstieg der koronarvenösen Glukosekonzentration fällt aufgrund der gestiegenen Myokarddurchblutung, die das myokardiale Glukoseangebot erhöht, deutlicher aus, als die Zunahme des arteriellen Glukosegehaltes. Daraus folgt ein Abfall der arteriokoronarvenösen Differenz und prozentualen Glukoseextraktion, der zumindest nach 5 Minuten geringer ausfällt als das Ausmaß der Myokarddurchblutungszunahme erwarten läßt. Man muß deshalb annehmen, daß nach Infusionsende ein vorübergehender Anstieg des myokardialen Glukoseverbrauchs vorliegt.

Die Untersuchungen an koronargesunden Patienten kommen zu keinen davon abweichenden Ergebnissen (43).

Kraupp nimmt an, daß Adenosin die myokardiale Durchtrittsrates für Glukose steigert. Ein vermehrter Glukoseverbrauch nach Gabe des Adenosinderivates Metrifudil wäre damit erklärbar (62).

Für eine vorübergehende Zunahme der myokardialen Glukoseutilisation spricht auch das Verhalten des Sauerstoffextraktionsquotienten, der auf einen zeitlich begrenzten zunehmenden Anteil der Glukose am myokardialen Sauerstoffverbrauch hinweist.

Harms beschreibt bei koronargesunden Patienten ebenfalls eine vorübergehende Anstiegstendenz des Sauerstoffextraktionsquotienten (43).

Das Verhalten des respiratorischen Quotienten läßt allerdings vermuten, daß sich der Anteil der Glukose am myokardialen oxidativen Stoffwechsel nicht ändert. Man muß deshalb wohl annehmen, daß der vorliegende myokardiale Glukosemeherverbrauch nicht zu einem gesteigerten Abbau, sondern zu einer Speicherung dieses Substrates führt.

Eine Beeinflussung des arteriellen Laktatangebotes von Patienten mit koronarer Herzerkrankung scheint durch die Infusion von 0,1 mg/kg Metrifudil nicht vorzuliegen. Untersuchungen an koronargesunden Patienten ergaben ebenfalls keine Veränderung des arteriellen Laktatgehaltes (43).

Tierexperimentelle Befunde über den myokardialen Laktatstoffwechsel im Anschluß an eine Verabreichung von Metrifudil liegen nicht vor.

Nach Gabe von Metrifudil zeigt die koronarvenöse Laktatkonzentration eine leichte Anstiegstendenz, derzufolge arterio-koronarvenöse Laktatdifferenz und prozentuale Extraktion einen Abfall aufweisen. Diese Veränderungen, die auch von Harms an Koronargesunden beobachtet wurden, beruhen möglicherweise darauf, daß das durch die gemessene Zunahme der Myokarddurchblutung erhöhte myokardiale Laktatangebot nicht ausgenutzt wird (43).

Bei drei Patienten liegen schon zu Beginn der Untersuchung negative arteriokoronarvenöse Laktatdifferenzen vor. Zwei dieser drei Patienten mit angiographisch gesicherten Veränderungen an mindestens zwei Gefäßen geben in der Anamnese Angina Pectoris-Anfälle und einen Herzinfarkt an (22/60/80/81).

Da das Herz seinen Energiebedarf ausschließlich auf aerobem Weg deckt und eine nennenswerte Glykolyse des gesamten Myokards für eine längere Zeit nicht möglich ist, könnten diese Befunde lediglich als Ausdruck eines anaeroben Stoffwechsels von lokalen ischämischen Gebieten des Myokards aufgefaßt werden (9/10/15/35/47/71/83/85/87).

Auch nach Metrifudilapplikation weisen die schon zu Beginn negativen Befunde der arteriokoronarvenösen Laktatdifferenzen keine weitere Abnahme auf. Somit scheint das Sauerstoffangebot in den poststenotischen Gebieten durch eine Infusion von Metrifudil nicht beeinflußt zu werden.

Eine sichere Veränderung des Sauerstoffextraktionsquotienten wird durch die Infusion von Metrifudil in Übereinstimmung mit den an Patienten ohne koronare Herzerkrankung gewonnen Ergebnissen nicht bewirkt (43).

Das Verhalten des respiratorischen Quotienten läßt ebenfalls vermuten, daß sich der Laktatanteil am myokardialen Stoffwechsel nicht ändert.

Die scheinbare Zunahmetendenz des arteriellen Pyruvatgehaltes bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist dadurch bedingt, daß die Messung bei zwei Patienten zum Zeitpunkt des Anstieges nicht durchgeführt werden konnte. Durch den Wegfall dieser beiden Patienten erfährt der Mittelwert eine geringe Zunahme, obwohl die arterielle Pyruvatkonzentration bei den übrigen Patienten keine Veränderung erkennen läßt.

Die von Harms durchgeführten Untersuchungen an koronargesunden Patienten, die keine Veränderungen der arteriellen Pyruvatkonzentration nach Infusion von Metrifudil angeben, scheinen diesen Befund zu bestätigen (43).

In der Literatur liegen keine Ergebnisse von Tierversuchen über den myokardialen Pyruvatstoffwechsel nach Gabe von Metrifudil vor.

Der koronarvenöse Pyruvatgehalt ist bei den meisten der Patienten höher als der arterielle Substratspiegel. Daraus ergibt sich eine negative arteriokoronarvenöse Pyruvatdifferenz und prozentuale Extraktion. Gleiche Ergebnisse werden auch von Patientengruppen ohne koronare Herzerkrankung berichtet (43/52).

Die myokardiale Pyruvatabgabe könnte ein Ausdruck der verlängerten Nahrungskarenz dieser Patienten sein, die mit einer Zunahme des Anteils der nicht veresterten Fettsäuren am myokardialen Stoffwechsel einhergeht (9/10/11/48). Die nicht veresterten Fettsäuren hemmen den Eintritt von Pyruvat in den Citratzyklus und vermindern dadurch den Pyruvatabbau (29/34/86/132).

Die über den Beobachtungszeitraum unveränderte koronarvenöse Pyruvatkonzentration und die leichte Zunahmetendenz von arteriokoronarvenöser Differenz und prozentualer Extraktion weisen darauf hin, daß bei gesteigerter Myokarddurchblutung die myokardiale Pyruvatabgabe abnimmt.

Aus dem Verhalten des Sauerstoffextraktionsquotienten ist zu erkennen, daß weder vor noch nach Metrifudilapplikation Pyruvat am oxidativen Stoffwechsel des Myokards teilnimmt.

III. NICHT - KOHLENHYDRATE

Die Abnahmetendenz der arteriellen Konzentration der nicht veresterten Fettsäuren bei Patienten mit Koronarsklerose wurde auch in Untersuchungen an Koronargesunden beobachtet (43/114).

Experimente an Tieren ergeben eine Abnahme der erhöhten nicht veresterten Fettsäurenkonzentration im Serum nach 1,5 mg/kg oraler und nach 0,1 mg/kg intraperitonealer Gabe von Metrifudil (24).

Die lipolysehemmende Wirkung des Adenosins wurde von Dole hervorgehoben. Zusätzliche Berichte über die antilipolytische Wirkung eines Adenosinderivates PIA ergeben eine signifikante, dosisabhängige Abnahme der nicht veresterten Fettsäuren im arteriellen Blut von Mensch und Tier an (13/14/27/74/126/127).

Adenosin und seine Derivate interferieren möglicherweise mit der Bindung von ATP an die Adenylcyclase der Fettzellen, die die Lipaseaktivität steuert (23/126). Damit wäre wahrscheinlich das Absinken der nicht veresterten Fettsäuren nach Infusion von Metrifudil erklärbar.

Die Abnahmetendenz der nicht veresterten Fettsäuren im koronarvenösen Blut ist geringer als die des arteriellen Angebotes. Daraus folgt ein leichter Abfall der arteriokoronarvenösen Differenz und der prozentuale Extraktion, wobei allerdings nach 10 Minuten ein leichter Anstieg auffällt, der jedoch wohl darauf zurückzuführen ist, daß zu diesem Zeitpunkt die Messung bei zwei Patienten nicht durchgeführt werden konnte. Zwei weitere Patienten weisen im Gegensatz zum Verhalten der übrigen eine geringe Zunahmetendenz auf.

Die Veränderungen der koronarvenösen nicht veresterten Fettsäurenkonzentration und die der abgeleiteten Größen ist wahr-

scheinlich auf die Zunahme der Myokarddurchblutung zurückzuführen, da das dadurch vermehrte Angebot durch das Myokard nicht ausgeschöpft wird (43).

Der Anteil der nicht veresterten Fettsäuren am Sauerstoffverbrauch des myokardialen Stoffwechsels ändert sich bei der Mehrzahl der Patienten über den Verlauf der Untersuchung nicht. Nach 10 Minuten ist ein Anstieg des Mittelwertes zu beobachten, der lediglich auf der kurzfristigen deutlichen Zunahme des Sauerstoffextraktionsquotienten zweier Patienten, bei denen ebenfalls arteriokoronarvenöse Substratdifferenz und prozentuale Extraktion vorübergehend anstiegen, und außerdem auf der fehlenden Bestimmung des Sauerstoffextraktionsquotienten bei zwei weiteren Kranken zu diesem Zeitpunkt beruht.

Das Verhalten des respiratorischen Quotienten läßt über den gesamten Beobachtungszeitpunkt bei diesen Patienten allerdings keinen Hinweis darauf zu, daß der Anteil der nicht veresterten Fettsäuren am oxidativen Stoffwechsel des Myokards zunimmt. Die bei diesen zwei Patienten vermehrt aufgenommenen nicht veresterten Fettsäuren scheinen somit nicht dem oxidativen Abbau zugeführt, sondern gespeichert zu werden.

Aus den vorliegenden Ergebnissen ergibt sich für Acetacetat und β -Hydroxybutyrat ein etwa gleiches Verhalten. Die arteriellen Substratspiegel weisen im Laufe der Untersuchung keine Veränderungen auf.

Die von Harms an koronargesunden Patienten erhobenen Befunde zeigen nach einer Infusion von 0,1 mg/kg Metrifudil ebenfalls keine Veränderungen des arteriellen Ketonkörpergehaltes (43).

Tierexperimentelle Untersuchungen über den myokardialen Ketonkörperstoffwechsel nach Applikation von Metrifudil liegen in der Literatur nicht vor.

Nach intravenöser Gabe von Metrifudil findet sich bei Patienten ohne koronare Herzerkrankung ein Anstieg der koronarvenösen Ketonkörperkonzentration, sowie die daraus folgende Abnahme der arteriokoronarvenösen Ketonkörperdifferenz und der prozentualen Extraktion (43).

Für Acetacetat ist nur der initiale Anstieg der koronarvenösen Konzentration bzw. der Abfall der arteriokoronarvenösen Differenz signifikant. Zu den weiteren Meßpunkten nimmt die Zahl der gemessenen Werte ab, so daß eine statistische Aussage nicht mehr gemacht werden kann.

Die Veränderung der koronarvenösen Ketonkörperkonzentration und die der abgeleiteten Größen wird durch den von Metrifudil hervorgerufenen Anstieg der Myokarddurchblutung bewirkt, da das durch die Zunahme der Myokarddurchblutung erhöhte Substratangebot vom Myokard nicht zusätzlich aufgenommen wird (42).

Der Anteil von Acetacetat und β -Hydroxybutyrat am Sauerstoffverbrauch des myokardialen Stoffwechsels wird durch Metrifudil nicht beeinflußt.

Zu den an Koronargesunden erhobenen Befunden ergeben sich keine Unterschiede (43).

IV. GESAMTSAUERSTOFFEXTRAKTIONSQUOTIENT

Der Ausgangswert des Gesamtsauerstoffextraktionsquotienten liegt bei 120 %, d.h. 20 % mehr als überhaupt Sauerstoff im aeroben Stoffwechsel umgesetzt werden kann. Dies ist nur mit einer Speicherung von Substraten erklärbar (9).

Obwohl der Anteil der nicht veresterten Fettsäuren am oxidativen Stoffwechsel sehr hoch zu sein scheint, muß aufgrund des respiratorischen Quotienten angenommen werden, daß nur ein Teil der aufgenommenen nicht veresterten Fettsäuren verbrannt wird. Der Rest könnte in Form von Triglyceriden gespeichert werden (30).

Der Anstieg des Gesamtsauerstoffextraktionsquotienten nach Infusionsende beruht auf der Zunahme des Sauerstoffextraktionsquotienten der Glukose. Eine Substratverschiebung im oxidativen Stoffwechsel ist, dem respiratorischen Quotienten nach, nicht wahrscheinlich. Möglicherweise wird die Glukose in Form von Glykogen gespeichert (12/49).

Der maximale Anstieg des Gesamtsauerstoffextraktionsquotienten nach 10 Minuten ist möglicherweise dadurch bedingt, daß die Bestimmung des Sauerstoffextraktionsquotienten für die nicht veresterten Fettsäuren, die diesen Anstieg in erster Linie verursachen, bei zwei Patienten zu diesem Zeitpunkt nicht durchgeführt werden konnte, zum andern durch den Anstieg des Sauerstoffextraktionsquotienten bei zwei weiteren Patienten. Der Anteil der nicht veresterten Fettsäuren am Sauerstoffverbrauch des Myokardstoffwechsels der übrigen Patienten läßt keine Veränderung erkennen.

Eine Zunahme der nicht veresterten Fettsäuren am oxidativen Stoffwechsel ist dem respiratorischen Quotienten nach nicht zu erwarten.

Harms konnte bei Patienten ohne koronare Herzerkrankung ebenfalls keine Veränderung des Anteils der einzelnen Substrate am Sauerstoffumsatz feststellen (43).

E. ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluß von intrakoronar verabreichtem Metrifudil auf die Myokarddurchblutung und den Gasaustausch wurde während diagnostischer Herzkatheterisation an insgesamt 12 Patienten mit koronarer Herzerkrankung untersucht. Weiteren neuen Patienten mit Koronarsklerose wurde Metrifudil intravenös infundiert. Die Untersuchungen sollten Aufschluß darüber geben, ob nach Verabreichung von Metrifudil eine Wirkung auf den myokardialen Gas- und Substrataustausch bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung festzustellen ist.

Dazu wurde vor und nach einmaliger Verabreichung von 0,005 mg/kg Metrifudil in die linke und rechte Koronararterie die Myokarddurchblutung mit dem ^{133}Xe -Auswaschverfahren nach intra- und extrakorporaler Messung bestimmt. Zusätzlich erfolgte die Registrierung von Druck und Frequenz und die Bestimmung der arteriellen und koronarvenösen Sauerstoff- und Kohlendioxidkonzentration.

Vor und 5, 10 und 20 Minuten nach einer fünfminütigen Infusion von 0,1 mg/kg Metrifudil wurde der myokardiale Gasaustausch überprüft und die Konzentration an Glukose, Laktat, Pyruvat, nicht veresterten Fettsäuren, Acetacetat und β -Hydroxybutyrat im arteriellen und koronarvenösen Blut gemessen. Gleichzeitig erfolgte bei der Mehrzahl der Patienten die Aufzeichnung der Herzfrequenz und des systolischen und des diastolischen Druckes. Bei vier Patienten wurde der enddiastolische Druck gemessen.

Die mit Hilfe der ^{133}Xe -Methode gemessene Myokarddurchblutung zeigt bei allen Patienten nach intrakoronarer Pharmakongabe einen signifikanten, von dem Grad der Koronarsklerose unabhängigen Anstieg. Nach extrakorporaler Messung wurden gegenüber der intrakorporalen Meßmethode höhere Zunahmeraten der mittleren Myokarddurchblutung erhalten. Diese Be-

funde könnten auf eine steigende Perfusion auch in den lang-samen Kompartimenten hindeuten. Für die Myokarddurchblutungsbestimmung mit der präkordialen Zählung, sowie aus dem Koronarsinus ergibt sich nach intrakoronarer Gabe von Metrifudil eine kürzere Auswertungszeit des monoexponentialen Abfalls der Auswaschkurve. Es wird deshalb angenommen, daß die Myokarddurchblutungszunahme in den unterperfundierten Regionen schwächer ausgeprägt ist als in den Gebieten hoher Blutflußraten.

Bei gleichbleibender arterieller Sauerstoffsättigung deutet der Anstieg der koronarvenösen Sauerstoffkonzentration darauf hin, daß die Zunahme der Myokarddurchblutung weder durch eine arterielle Hypoxie noch durch einen myokardialen Sauerstoffmehrbedarf bewirkt wurde. Dieser Befund scheint durch den nach intrakoronarer Pharmakongabe unveränderten Sauerstoffverbrauch bestätigt zu werden.

Als Ursache des enddiastolischen Druckabfalls wird eine Verminderung des Blutdruckrückflusses zum Herzen aufgrund einer allgemeinen Vasodilatation angenommen.

Eine generelle Gefäßerweiterung zeigt sich in einem Abfall des systolischen und einer Abnahmetendenz des diastolischen Druckes.

Die durch den Blutdruckabfall ausgelöste Zunahme der Sympathikusaktivität führt zu einem Herzfrequenzanstieg und vermutlich zu einer erhöhten Kontraktilität. Der zu erwartende Sauerstoffmeherverbrauch wird wahrscheinlich durch den Abfall des enddiastolischen Druckes und der möglicherweise daraus resultierenden Abnahme der myokardialen Wandspannung mit einem Absinken der Sauerstoffutilisation ausgeglichen.

Es wird angenommen, daß das Adenosinderivat Metrifudil über den gleichen Mechanismus wie Adenosin auf das Myokard wirkt.

Die bei anderen Koronardilatoren nach wirksamer Dosierung

beobachteten Angina Pectoris-Anfälle traten nach Verabreichung von Metrifudil nicht auf. Eine isolierte Vasodilatation, die nicht mit einer zusätzlichen Verkürzung der Perfusionszeit, hervorgerufen durch einen deutlichen Anstieg der Herzfrequenz, einhergeht, dürfte vermutlich nicht ausreichen, um eine wirksame Verminderung der Sauerstoffversorgung im noch funktionstüchtigen poststenotischen Gebiet herbeizurufen.

Eine Beeinflussung des Atemzentrums durch eine intravenöse Metrifudilgabe scheint der leichten Abnahme der arteriellen Kohlendioxidsättigung nach möglich. Der Abfall der koronarvenösen Kohlendioxidsättigung und der koronarvenösarteriellen Kohlendioxiddifferenz ist mit dem Anstieg der Myokarddurchblutung in Verbindung zu setzen.

Ein Einfluß von Metrifudil auf den respiratorischen Quotienten ist nicht zu erkennen.

Bei der Substratbestimmung muß berücksichtigt werden, daß es sich um Bilanzmessungen des gesamten Myokards handelt. Regional unterschiedliche Verschiebungen und einzelne Schritte im intermediären myokardialen Stoffwechsel konnten dabei nicht erfaßt werden.

Eine Beeinflussung des arteriellen Gehaltes von Laktat, Pyruvat und der Ketonkörper ergab sich nicht. Die Abnahmetendenz der nicht veresterten Fettsäuren im arteriellen Blut bewirkte möglicherweise die Pharmakongabe. Inwieweit die leichte Zunahme der arteriellen Glukosekonzentration auf die Infusion von Metrifudil zurückzuführen ist, ließ sich nicht genau feststellen.

Die Veränderungen der koronarvenösen Substratkonzentration und der Abfall der arteriokoronarvenösen Differenz und der prozentualen Extraktion von Laktat, den nicht veresterten Fettsäuren, Acetacetat und β -Hydroxybutyrat wurde als Folge der gestiegenen Myokarddurchblutung gewertet.

Für Glukose wird aufgrund des Abfalls der arteriokoronarvenösen Differenz und prozentualen Extraktion, der geringer ausfällt, als das Ausmaß der Myokarddurchblutungszunahme erwarten läßt, ein vorübergehender Anstieg des Glukoseverbrauchs nach Gabe von Metrifudil angenommen, wobei die vermehrt aufgenommene Glukose möglicherweise gespeichert wird.

Eine Beteiligung von Pyruvat am myokardialen Stoffwechsel lag in dieser Untersuchung weder vor noch nach Pharmakongabe vor.

Der Anstieg des Gesamtsauerstoffextraktionsquotienten wird durch die Zunahme der Glukose und die scheinbare stärkere Beteiligung der nicht veresterten Fettsäuren am Sauerstoffverbrauch verursacht.

Dem unveränderten Verlauf des myokardialen respiratorischen Quotienten entsprechend ist keine entscheidende Veränderung im oxidativen Stoffwechsel des Myokards aufgetreten.

Somit führt Metrifudil zu einem deutlich meßbaren Anstieg der Myokarddurchblutung. Eine Zunahme der Durchblutung in den poststenotischen Gebieten kann allerdings nicht nachgewiesen werden. Die gemessene Zunahme beruht wahrscheinlich nur auf einer Steigerung der Durchblutung der ohnehin gut versorgten Myokardgebiete.

E. LITERATURVERZEICHNIS

1. Alella, A. Arterielle Sauerstoffsättigung und Koronardurchblutung
Pflügers Archiv ges. Physiol. 259/422/(1954)
- 2: Alella, A. Koronardurchblutung und Hypoxie
Pflügers Arch. ges. Physiol. 261/373/(1955)
3. Baer, H.P., Drummond, G.J., Duncan, G.L. Formation and deamination of Adenosine by cardiac muscle enzymes
Mol. Pharmacol. 2/67/(1966)
4. Baker, L.D., Snow, J.A. Pomposiello, J.C. Isoproterenol-induced "coronary steal", metabolic observations in human coronary artery disease
Clin. Res. 17/228/(1969)
5. Barmeyer, J. Vergleichende postmortale Durchflußmessungen am Koronargefäßsystem bei Normalherzen und Herzen mit unterschiedlichen Graden von Koronarsklerose und Hypertrophie
Zschr. f. Kreislauff. 60/203/(1971)
6. Berne, R.M. Nucleotide degradation in the hypoxic heart and its possible relation to regulation of coronary blood flow
Fed. Proc. 20/101/(1961)
7. Berne, R.M. Cardiac nucleotides in hypoxia; possible role in regulation of coronary blood flow
Am. J. Physiol. 204/317/(1963)
8. Berne, R.M. Regulation of coronary blood flow
Physiol. Rev. 44/1/(1964)
9. Bernsmeier, A., Rudolph, W. Neue Ergebnisse über Durchblutung und Substratversorgung des menschlichen Herzens
Mü. Med. Wschr. 104/46/(1962)
10. Bernsmeier, A., Rudolph, W. Koronardurchblutung, Sauerstoffverbrauch und Substratversorgung des menschlichen Herzens
Forum Cardiol. 5/6/(1962)
11. Bernsmeier, A., Rudolph, W. Die Fettsäuren im Stoffwechsel des Herzmuskels
Dtsch. Med. Wschr. 90/743/(1965)

12. Bertrand, M.E. Metabolisme du myocarde chez l'homme
Arch. Mal. Coeur 67/409/(1974)
13. Bieck, P., Stock, K. Wirkung von cyclischem 3',5'-AMP und seinem Dibutyrylderivat auf Lipolyse Glykogenolyse und Corticosteronsynthese
N.-S. Arch. Pharmak. 263/387/(1969)
14. Bieck, P. Fingerhut, M. Westermann, E. Adenosinderivat als Hemmstoff der Lipolyse in vivo
N.-S. Arch. Pharmak. 264/217/(1969)
15. Bretschneider, H.J. Sauerstoffbedarf und -versorgung des Herzmuskels
Verh. dtsh. Ges. Kreisf. Forsch. 27/32/(1961)
16. Bretschneider, H.J. Aktuelle Probleme der Koronardurchblutung und des Myokardstoffwechsels
Regensb. Jb. ärztl. Fortbildg. 15/1/(1967)
17. Brink, A.J., Lewis, C.M., van Heerden, D.R. Coronary blood flow and myocardial metabolism in obstructive cardiomyopathy
Am. J. Cardiol. 19/548/(1967)
18. Bücher, Th., Czock, R., Lamprecht, W., Latzko, E. Pyruvat
Methoden der enzymatischen Analyse Weinheim, S. 253. (1962)
19. Burger, R., Lowenstein, Y.M. Adenylate deaminase. III. Regulation of deamination pathway in extract of rat heart and lung
J. Biol. Chem. 242/5281/(1967)
20. Cannon, P.J., Haft, J.I., Johnson, P.M. Visual assessment of regional myocardial perfusion utilizing radioactive xenon and scintillation photography
Circ. 40/277/(1969)
21. Cohen, L.S., Eliat, W.C., Gorlin, R. Measurements of myocardial blood flow using krypton 85
Am. J. Physiol. 206/997/(1964)
22. Cohen, L.S., Elliot, W.C., Klein, M.D. Coronary heart disease. Clinical, cinearteriographic and metabolic correlations
Am. J. Card. 17/153/(1966)
23. Davies, J.J. In vitro regulation of the lipolysis of adipose tissue
Nature 218/349/(1968)

24. Dietmann, K. persönl. Mitteilung (1971)
25. Dietmann, K., Birken-
heier, H., Schaumann, E. Hemmung der induzierten Thrombo-
cytenaggregation durch Adenosin
und Adenosinderivate
Arz. Forsch. (Drug res.) 20/1749/
(1970)
26. Dole, V.P., Meinertz, H. Microdetermination of long chain
fatty acids in plasma and tissue
J. Biol. Chem. 235/2595/(1960)
27. Dole, V.P. Effect of nucleic acid metaboli-
tes on lipolysis in adipose tissue
J. Biol. Chem. 236/3125/(1961)
28. Doutheil, U. Untersuchungen am schlagenden Hunde-
herzen in situ über Hämodynamik und
Vasomotorik des Koronarkreislaufes.
sowie die nutritive Myokarddurch-
blutung bei Perfusion von Koronar-
arterien unter nicht pulsierendem
Druck
Habil. Schrift München (1966)
29. Evans, J.R., Opie, L.H. Interrelation of pyruvate and free
fatty acid metabolism in the iso-
latet rat heart
Fed. Proc. 21/319/(1962)
30. Evans, J.R. Importance of fatty acid in myo-
cardial metabolism
Circ. Res. 15 Sppl.II/96/(1964)
31. Fam, W.M., McGregor, M. Effect of coronary vasodilator
drugs on retrograde flow in areas
of chronic myocardial ischemia
Circ. Res. 15/335/(1964)
32. Fam, W.M., McGregor, M. Effect of nitroglycerin and dipy-
rydamol on regional coronary re-
sistance
Circ. Res. 22/649/(1968)
33. Garland, P.B., News-
holme, E.A., Randle, P.J. Regulation of glucose uptake by
muscle. Effect of fatty acids and
ketone bodies and of alloxan dia-
betes and starvation on pyruvate
metabolism and on lactate/pyruva-
te and l-glycerol-3-phosphatedihy-
droxyacetonphosphate concentration
ratios in rat heart and rat dia-
phragm muscles
Biochem. J. 93/665/(1964)

34. Gellai, M., Norton, J. M.,
Reed, Detar Evidence for direct control of
coronary vascular tone by oxygen
Circ. Res. 32/279/(1973)
35. Gerken, G. Glucose, -Milchsäure, -ATP- und ADP-
Konzentration im arteriellen und
venösen Koronarblut des Hundes
bei Sauerstoffmangel
Pflügers Arch. ges. Physiol. 272/
323/(1961)
36. Gerlach, E., Deuticke, B. Bildung und Bedeutung von Adeno-
sin in dem durch Sauerstoffmangel
geschädigten Herzmuskel unter dem
Einfluß von Persantin
Arz. Forsch. (Drug res.) 13/48/(1963)
37. Gerlach, E., Deuticke, B.,
Dreisbach, R. M. Der Nucleotidabbau im Herzmuskel
bei Sauerstoffmangel und seine mög-
liche Bedeutung für die Koronar-
durchblutung
Naturwiss. 50/228/(1963)
38. Gerlach, E., Deuticke, B. Vergleichende Untersuchung über
die Bildung von Adenosin im Myo-
kard verschiedener Tierspezies
bei Sauerstoffmangel
Klin. Wschr. 44/1307/(1966)
39. Gorlin, R., Brachfeld,
N., McLead, C. Effect of nitroglycerine on coro-
nary circulation in patients with
coronary artery disease or incre-
ased ventricular work
Circ. 19/705/(1959)
40. Gorlin, R. Regulation of coronary blood flow
Brit. Heart. J. 33/Suppl.9/(1971)
41. Gregg, D. E., Fischer, L. C. Blood supply to the heart
Handbook of Physiol., sect. 2 Circu-
lation Vol. II.
Washington: Amer. physiol. Soc. (1963)
42. Hammerschmidt, D. Inaugural - Dissertation München (1975)
43. Harms, P. Inaugural - Dissertation München (1975)
44. Hashimoto, K., Kumakura,
S., Tanemura, J. Mode of action of adenine, uridine
and cytidine nucleotides and pyri-
midine on the coronary, renal and
femoral arteries
Arz. Forsch. (Drug res.) 14/1252/(1964)

45. Hegemann, M. Die ¹³³Xenon-Auswaschmethode. Messungen der Myocarddurchblutung und Angiographie der Koronararterien bei Patienten mit und ohne koronare Herzerkrankung
Inaugural - Dissertation München (1973)
46. Herman, M.V., Elliot, W.C., Gorlin, R. An electrographic, anatomic and metabolic study of zonal myocardial ischemia in coronary heart disease
Circ. 35/834/(1967)
47. Himwich, H.E. The role of lactic acid in the living organism
Jale f. Biol. Med. 4/259/(1931)
48. Hirche, H.J. Über den Stoffwechsel des Herzens bei vermehrtem Milchsäureangebot
Verh. dtsh. Ges. Kreislauff. 27/207/(1961)
49. Hirche, H.J. Änderungen der Substrataufnahme des Herzmuskels bei induzierten Änderungen der arteriellen Sauerstoffkonzentration
Pflügers Arch. ges. Physiol. 278/408/(1963)
50. Hockerts, T., Nägele, S. Normale und pathologische Physiologie des Koronarkreislaufes
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 69/552/(1963)
51. Hohorst, H.J. L - (+) - Laktatbestimmung mit Laktatdehydrogenase und DPN
Methoden der enzymatischen Analyse
Wienheim, S. 266 (1962)
52. Jehle, J. Inaugural - Dissertation München (1971)
53. Judkins, M.P. Selective coronary arteriography: A percutaneous transfemoral technique
Radiol. 89/815/(1967)
54. Kadatz, R. Sauerstoffdruck und Durchblutung im gesunden und koronarinsuffizienten Myokard des Hundes und ihre Beeinflussung durch koronarerweiternde Pharmaka
Arch. f. Kreislauff. 58/263/(1968)

55. Kafka, W. Inaugural - Dissertation München (1975)
56. Kjekshus, J.K. Mechanism for flow distribution in normal and ischemic myocardium during increased ventricular pre-load in the dog
Circ. Res. 33/489/(1973)
57. Klocke, F.J., Wittenberg, S.M. Heterogeneity of coronary blood flow in human coronary artery disease and experimental myocardial infarction
Am. J. Card. 24/782/(1969)
58. Klocke, F.J., Rosing, D.R., Pittmann, D.E. Inert gas measurements of coronary blood flow
Am. J. Card. 23/548/(1969)
59. Klocke, F.J., Koperstein, R., Pittmann, D.E., Benell, J.L., Greene, D.G., Rosing, D.R. Effects of heterogenous myocardial perfusion on coronary venous H_2 desaturation curves and calculations of coronary flow
J. Clin. Invest. 47/2711/(1968)
60. Krasnow, N., Neill, W.A., Messer, J.V., Gorlin, R. Myocardial lactate and pyruvate metabolism
J. Clin. Invest. 41/2075/(1962)
61. Kraupp, O., Grossmann, W., Stühlinger, W., Raberger, G. Die Wirkung von Hexobendin auf die arterielle und coronarvenöse CO_2 -Spannung und Wasserstoffionenkonzentration am Hund
Arz. Forsch. (Drug.Res.) 18/1067/(1968)
62. Kraupp, O. Zum Wirkungsmechanismus der Koronardilatoren
N.S. Arch. f. Pharmak. 263/144/(1969)
63. Krayenbühl, H.P. Die Dynamik und Kontraktilität des linken Ventrikels
S. Karger, Basel, New York, (1969)
64. Kriener, J., Rudolph, W., Meister, W., Krötz, J., Hegemann, M. Myokarddurchblutung bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und deren Beeinflussbarkeit durch ein koronarwirksames Pharmakon
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 77/955/(1971)
65. Kukovetz, W.R., Pösch, G. Inhibition of hypoxia-induced rise in adenosine release and flow by coronary dilators
Cardiology 56/107/(1971/72)

66. Kukovetz, W.R.,
Pösch, G. Pharmakologische Grundlagen der Koronartherapie
Aus: Therapie der koronaren Herzkrankheit S. 3 - 15
Herausgeber: Hochrein, H., Kukovetz, W.R.
Verlag: G. Witzstrock G.M.B.H.
Baden-Baden, Brüssel (1972)
67. Lammerant, J.,
Becsei, J. Response of the coronary circulation to hyperoxia in the anaesthetized intact dog infused with adenosine
Arch. intern. clin. Pharmacodyn. Therap. 200/309/(1972)
68. Lammerant, J.,
Becsei, J. Left ventricular contractility and developed tension in the intact dog submitted to an intracoronary infusion of adenosine
J. Physiol. 229/41/(1973)
69. Liedke, A.J., La
Raia, P.J., Borken-
hagen, P., Kemp, H.G.
Gorlin, R. Selective right coronary artery indicator dilution curves in normal and coronary and artery disease patients
Clin. Res. 18/318/(1970)
70. Lochner, W. Zum Mechanismus der Koronardilatation
In: Kreislaufmessungen 4. Frbg. Kolloquium 1963, Verlag Dr. E. Banaschewsky, München-Gräfelfing (1964)
71. Lochner, W. Physiologie der Koronardurchblutung als Grundlage für die Beurteilung von Koronardilatatoren
Arz. Forsch. (Drug. Res.) 20/424/(1970)
72. Marshall, R.J.,
Parrat, J.R.,
Ledingham, J. Changes in blood flow and oxygen consumption in normal and ischemic regions of the myocardium following acute coronary artery ligation
Cardiovasc. Res. 8/204/(1974)
73. Mathes, P., Rival, J. Effect of nitroglycerin on total and regional blood flow in the normal and ischemic canine myocardium
Cardiovasc. Res 5/54/(1971)
74. May, B., Leinweber, W. Antilipolytic action of PIA in man
N.S. Arch. f. Pharmak. 269/467/(1971)
75. Mayer, L. Myokarddurchblutungsmessungen beim Menschen mittels des ¹³³Xenon-Auswaschverfahren
Inaugural - Dissertation München (1972)

76. Meister,W.,Klemm,L.,
Kriener,L.,Mayer,L.,
Rudolph,W. Vergleiche verschiedener Methoden zur Bestimmung der Myokarddurchblutung beim Menschen
Verh. dtsh. Ges. inn. Med.
77/441/(1971)
77. Meister,W.,Kriener,J.,
Rudolph,W. Myokarddurchblutung im Versorgungsbereich der linken und der rechten Koronararterie bei Patienten ohne und mit koronarer Herzerkrankung
Verh. dtsh. Ges. Kreislauff.
37/155/(1971)
78. Mellanby,J.,
Williamson,D.M. Acetacetat
Methoden der enzymatischen Analyse
Weinheim, S. 254 (1962)
79. Mena,J.,Kattus,A.A.,
Greenfield,M.A.,
Bennett,L.R. Effect of coronary blood flow on radioisotope dilution curves measured by precordial scintillation detection
Circ.Res. 9/911/(1961)
80. Most,S.A.,Gorlin,R.,
Soeldner,J.S. Glucose extraction by the human myocardium during pacing stress
Circ. 45/92/(1972)
81. Neill,W. Myocardial hypoxia and anaerobic metabolism in coronary heart disease
Am. J. Card. 22/50/(1968)
82. Nitz,R.E. Studien zur Pharmakodynamik des Carbochromens
Arz. Forsch. (Drug.Res.) 20/493/
(1970)
83. Obeid,A.,Smulgan,H.,
Gilbert,R.,Eich,H.J. Regional metabolic changes in the myocardium following coronary artery ligation in dogs
Am. Heart J. 83/189/(1972)
84. Olsson,R.A. Changes in content of purine nucleoside in canin myocardium during coronar occlusion
Circ. Res. 26/301/(1970)
85. Opie,L.H. Metabolism of the heart in health and disease.Part I
Am Heart J. 76/685/(1968)
86. Opie,L.H. Metabolism of the heart in health and disease. Part.II
Am. Heart J 77/100/(1969)

87. Opie, L.H. Metabolizing response during impending myocardial infarction
I. Relevance of studies of glucose and fatty acid metabolism in animals
Circ. 45/483/(1972)
88. Parker, L.O. The effect of nitroglycerin on coronary blood flow and the haemodynamic response to exercise in coronary artery disease
Am. J. Card. 27/59/(1971)
89. Peters, J.P., van Slyke, D.D. Quantitative clinical chemistry
Vol. III (Methods) S. 164 (1932)
90. Pitt, A., Friesinger, G.C., Ross, R.S. Measurement of blood flow in the right and left coronary artery beds in humans and dogs using ¹³³xenon technique
Cardiovasc. Res. 3/100/(1963)
91. Rees, J.R., Redding, V.J. Increase in myocardial collateral capacity following drug induced coronary vasodilation
Am Heart J. 78/224/(1969)
92. Ross, R.S. Measurement of myocardial blood flow in animals and man by selective injection of radioactive inert gas into the coronary arteries
Circ. Res. 15/28/(1964)
93. Ross, R.S., Friesinger, G.C. Anatomic and physiological considerations in measurements of myocardial blood flow
Circ. 32/630/(1965)
94. Rowe, G.G. Coronary vasodilator therapy for angina pectoris
Am. Heart J. 68/691/(1964)
95. Rowe, G.G., Thomsen, J.H., Stenland, R.R., Sialer, S., McKenna, D.H., Corliss, R.J. A study of haemodynamics and coronary blood flow in man with coronary artery disease
Circ. 39/139/(1969)
96. Rowe, G.G. Inequalities of myocardial perfusion in coronary artery disease
Circ. 42/193/(1970)
97. Rubio, R., Berne, M.R. Release of adenosine in reactive hyperaemia of the dog heart
Am. J. Physiol. 216/56/(1969)

98. Rubio, R., Berne, M.R. Release of adenosine by the normal myocardium in dogs and its relationship to the regulation of coronary resistance
Circ. Res. 25/407/(1969)
99. Rudolph, W., Meixner, L., Künzig, H.J. Pharmakodynamische Beeinflussung von Koronardurchblutung und Stoffwechsel des menschlichen Herzens
Klin. Wschr. 45/333/(1967)
100. Rudolph, W. Die Beeinflussung der Koronardurchblutung und der Substratversorgung des menschlichen Herzens durch koronarwirksame Pharmaka in: Myokardstoffwechsel und Koronardurchblutung
Hrsg.: Leibetseder. S. 67
R. Trauner Verlag Linz 1967
101. Rudolph, W., Abel, O., Diche, G., Brand, G. Pharmakotherapie und chirurgische Behandlungsmöglichkeiten der koronaren Herzerkrankung
Allg. Therapeutik 8/382/(1968)
102. Rudolph, W. The evaluation of drug effect on the coronary circulation
Estratto dal volume degli atti del congresso internazionale su "Clinical evaluation of testing methods of vasoactive drug effects" Roma 1 - 4 maggio 1968
Edizioni C.E.P.I. Roma
103. Rudolph, W., Diezel, R., Sebening, F., Dietze, G. Der Einfluß von Adrenalin auf den Stoffwechsel des menschlichen Herzens II
Ärztl. Forsch. 22/90/(1968)
104. Rudolph, W., Marko, I., Baubkus, H., Posse, P., Müller-Seydlitz, P., Gadomski, M., Gulde, M., Jetschgo, G. Koronardurchblutung und Sauerstoffversorgung des menschlichen Herzens unter dem Einfluß von Hexobendin
Ar. Forsch. (Drug.Res.) 20/637/(1970)
105. Rudolph, W. Zur chirurgischen Behandlung der koronaren Herzerkrankung. Möglichkeiten, Indikationen und Ergebnisse
Der prakt. Arzt Heft 6/(1971)

106. Rudolph, W., Kriener, J., Meister, W. Der Einfluß von oral verabreichten Iproveratril auf Koronardurchblutung, O_2 -Verbrauch und CO_2 -Bildung des menschlichen Herzens²
Arz. Forsch. (Drug.Res.) 21/462/
(1971)
107. Rudolph, W., Jehle, J. Der Einfluß von Etafenon auf myokardiale Sauerstoffversorgung, Herzfrequenz und linksventrikulären Druck beim Menschen
In: "Therapie der koronaren Herzkrankheit. Neuere Aspekte und Probleme". S. 103 Verlag G. Witzstock G.M.B.H. (1972)
Baden-Baden, Brüssel
108. Rudolph, W., Mayer, L., Bohnstengel, R. Performance and results of myocardial blood flow measurements using radioactive noble gases
J. Nuclear Biol. a.Med. 16/248/
(1972)
109. Rudolph, W., Hegemann, M. Utility and Limitations of myocardial perfusion measurements with radionuclides using a probe detector
J. Nuclear Biol. a.Med. 16/254/
(1972)
110. Rudolph, W., Schinz, A., Jehle, J., Kaleve, E., Bohnstengel, R. Correlation between myocardial blood flow and angiographical proved coronary sclerotic lesions
Fifth Asian Pacific Congress of Cardiology
Singapore October (1972)
111. Rudolph, W., Froer, K.L. persönl. Mitteilung
112. Rudolph, W., Jehle, J., Felixberger, J. Sauerstoff und Substratversorgung des menschlichen Herzens unter der Einwirkung von Lidoflazin
Arz. Forsch. (Drug.Res.) im Druck
113. Schaper, W., Lewi, P., Flameng, W., Gijzen, L. Myocardial steal produced by coronary vasodilation in chronic coronary artery occlusion
Basic Res. of Card. 68/3/(1973)
114. Schaumann, E., Kutsch, W. Klinisch-pharmakologische Untersuchung mit einem neuen peroral wirkenden Adenosinderivat
Arz. Forsch. (Drug.Res.) 22/783/(1972)
115. Schaumann, E. persönl. Mitteilung

116. Schinz, A., Jehle, J.,
Rudolph, W. Die Wertigkeit der Myokarddurch-
blutung im Rahmen der Beurteilung
von Patienten mit koronarer Herz-
erkrankung
Verh. dtsch. Ges. inn.Med. 79/1136/
(1973)
117. Schinz, A., Loos, D.,
Rudolph, W. Die Myokarddurchblutung unter Vor-
hofstimulation bei Patienten mit
und ohne koronare Herzerkrankung
Verh. dtsch. Ges. Kreislauff. im
Druck
118. Schlepper, M., Witz-
leb, E. Über die Korrelation von Sauer-
stoffangebot und Sauerstoffver-
brauch am Warmblüterherzen
Verh. dtsch. Ges. Kreislauff.
27/223/(1961)
119. Schmid, E., Bachmann,
K., Schmerwitz, G. Über die sympathiko-adrenale Re-
aktion bei der Herzsondierung
Zschr. f. Kreislauff. 54/521/(1965)
120. Schmitt, G., Knocke, H. Über die hypoxämische Koronar-
erweiterung
Zschr. f. Kreislauff. 53/799/(1964)
121. Schnaar, R.L., Sparke,
V.H. Response of large and small coro-
nary arteries to nitroglycerin,
NaNO₂ and adenosin
Am. J. Physiol. 223/223/(1972)
122. Schwarzkopf, H.J.,
Schaefer, J., Schöttler,
M., Nordmann, K.J. Die Beeinflussung der koronarve-
nösen Sauerstoffsättigung des Men-
schen durch koronarwirksame Phar-
maka bei verschiedenen konstant
gehaltenen Herzfrequenzen
Verh. dtsch. Ges. Kreislauff. 38/
358/(1972)
123. Schwarzkopf, H.J.,
Schaefer, J., Schöttler,
M., Sedlmeyer, J., Nord-
mann, K.J. Der Einfluß von Nifedipine auf
die koronarvenöse Sauerstoffsät-
tigung des Menschen bei konstan-
ten Herzfrequenzen
Arz. Forsch. (Drug.Res.) 22/367/
(1972)
124. Slein, M.W. D - Glukose - Bestimmung mit He-
xokinase und Glukose - Phosphat
- Dehydrogenase Methoden der en-
zymatischen Analyse
Weinheim, S. 117 (1962)
125. Sonnenblick, E.H.,
Ross, J., Braunwald, E. Oxygen consumption of the heart
Am. J. Card. 22/328/(1968)

126. Stock, K., Westermann, E. Zum Mechanismus der antilipolytischen Wirkung von Phenylisopropyl in vitro
N.S. Arch. Pharmak. 264/311/(1969)
127. Storck, H., Schmidt, F. Wirkung von TH162, einem Adenosin-derivat, auf den Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel
N.S. Arch. der Pharmak. 269/466/(1971)
128. Sullivan, J.M., Taylor, W.J., Elliot, W.C., Gorlin, R. Regional myocardial blood flow
J. Clin. Invest. 46/1402/(1967)
129. van Slyke, D.D., Neil, J.M. Determination of gases in blood and other solutions by vacuum extraction and manometric measurement
J. Biol. Chem. 61/523/(1924)
130. Walter, P., Bassenge, E. Wirkung von ATP, 3', 5'AMP Adenosin- und Dipyridamol an Streifenpräparaten der Arteria coronaria, A. renalis, V.portae
Pflügers Arch. ges. Physiol. 299/52/(1968)
131. Williamson, D.M., Mellanby, J. D - (-) - β - Hydroxybutyrat
Methoden der enzymatischen Analyse,
Weinheim, S. 459 (1962)
132. Williamson, J.R. Effects of insulin and starvation on the metabolism of acetacetat and pyruvate by the perfused rat heart.
Biochem. J. 93/97/(1964)
133. Winbury, M.M., Burton, B.H., Hefner, M.A. Effect of nitrates and other coronardilators on large and small coronary vessels: an hypothesis for the mechanism of action of Nitrates
J. Pharmacol. exp. Ther. 168/70/(1969)
134. Yoshida, T., Shinij, T. Coronary haemodynamics during successive elevation of heart rate by pacing in subjects with angina pectoris
Circ. 44/1062/(1971)

L e b e n s l a u f

Am 9. November 1946 wurde ich als Sohn des Dr. jur. Kurt Haertel und seiner Frau Anita, geb. Sinz, in Stade geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Bonn besuchte ich in Karlsruhe das Max-Planck-Gymnasium. 1961 wechselte ich auf das Joh. Seb. Bach-Gymnasium in Mannheim, an dem ich 1966 mein Abitur ablegte.

Von 1967 bis Mitte 1969 fuhr ich zur See und legte zum Abschluß meine Matrosenprüfung ab.

Das Studium der Medizin erfolgte ab dem Wintersemester 69/70 an der Ludwig-Maximilian-Universität in München.

